

Neugeborenensepsis und Meningitis an
der Universitätskinderklinik München.
Eine Übersicht von 1969 bis 1977.

Ernst-Christoph Weindel

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0020

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Neugeborenensepsis und Meningitis an der Universitätskinder-
klinik München. Eine Übersicht von 1969 bis 1977.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst-Christoph Weindel

München

1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.1981



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Problematik	1
1.2. Fragestellung	2
2. Untersuchungen	3
2.1. Patienten	3
2.2. Methode	3
3. Ergebnisse	4
3.1. Häufigkeit der Sepsis - und Meningitisfälle von 1969 bis 1977	4
3.1.1. Anzahl der Blutkulturen, Liquorpunktate und postmortalen Herzpunktionen bei Früh - und Neugeborenen (1969 - 1977)	6
3.1.2. Anteil der Früh - und Neugeborenen an Sepsis - und Meningitiserkrankungen	7
3.1.3. Geschlechtsverteilung bei 225 Sepsis - und Meningitisfällen	8
3.1.4. Chirurgische und pädiatrische Fälle mit Sepsis und Meningitis	9
3.2. Diagnosen der Grundkrankheiten, die zusammen mit der Sepsis diagnostiziert wurden	13
3.3. Risikofaktoren in der Anamnese der Kinder und Mütter, die zu einer Sepsis prädisponieren	15
3.3.1. Krankheiten der Mutter während der Schwangerschaft und unter der Geburt	15
3.3.2. Fruchtwassereränderungen	17
3.3.3. Zeitpunkt des Blasensprungs	17
3.3.4. Geburtsablauf	18
3.3.5. Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit	18
3.3.6. Plazentaveränderungen	20
3.4. Klinische Symptomatik und Laborbefunde	20
3.4.1. Veränderungen im Blutbild	22

3.4.1.1. Leukozyten	22
3.4.1.2. Thrombozyten	22
3.4.2. Bilirubin	23
3.4.3. Hautveränderungen	23
3.4.4. Symptome des Herz - Kreislaufsystems	24
3.4.5. Symptome des Gastrointestinaltrakts	24
3.4.6. Symptome des respiratorischen Systems	24
3.4.7. Andere Symptome	25
3.4.8. Liquor	25
3.5. Bakteriologische Befunde	26
3.5.1. Erregerspektrum	26
3.5.1.1. Veränderungen des Erregerspektrums im Verlauf der Jahre 1969 bis 1977	30
3.5.1.2. Unterschiedliches Erregerspektrum auf pädiatrischen und kinderchirurgischen Stationen	32
3.5.1.3. Unterschiedliches Erregerspektrum bei Früh - und Neugeborenen	34
3.5.2. Mischinfektionen	38
3.5.3. Erregerwechsel unter Therapie	38
3.5.4. Unterschiedlicher klinischer Manifestations- zeitpunkt von Sepsis und Meningitis bei Früh - und Neugeborenen	38
3.5.5. Postoperativer Manifestationszeitpunkt der Sepsis und Meningitis im Neugeborenenalter	40
3.5.6. Erreger und Erkrankungstag	41
3.5.7. Antimikrobielle Resistenzverteilung	43
3.6. Therapie und Behandlungsergebnisse	49
3.6.1. Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit zum Beginn und zur Dauer der Chemotherapie	50
3.6.2. " Blinde " Erstbehandlung mit Aminoglyko- siden, Cephalosporinen, Penicillinen und Coli- stin	52
3.6.3. In vitro Resistenzverhalten gegenüber der " blinden " Primärtherapie	55
3.6.4. Behandlungsergebnisse unter Berücksichti- gung der Resistenzprüfung	57

3.6.5. Unterschiede in der Behandlung der Neu- geborenenmeningitis	58
3.7. Letalität in Korrelation zum Erregerspektrum	59
3.8. Bakteriologische Auswertung und klinische Bedeutung der Ohrenabstriche	60
4. Diskussion	63
5. Zusammenfassung	86
6. Literatur	

1. EINLEITUNG

Die Sepsis und Meningitis des Frühgeborenen (FG) und Neugeborenen (NG) stellen den Pädiater auch heute noch vor diagnostische und therapeutische Schwierigkeiten. Es fehlen meist charakteristische Symptome, die diese schweren Neugeboreneninfektionen frühzeitig erkennen lassen. Infektionsbedingte Funktionsstörungen verschiedener Organe können zunächst völlig symptomfrei verlaufen, dann aber zum plötzlichen Zusammenbruch lebenswichtiger Organfunktionen führen.

So muß jede Verschlechterung im Allgemeinbefinden eines Neugeborenen auch an eine Infektion denken lassen, bis durch geeignete diagnostische Maßnahmen eine solche ausgeschlossen werden kann. (2)

Bei der Sepsis handelt es sich um eine Infektion, bei der von einem im Körper befindlichen Herd pathogene Keime konstant oder schubweise in den Blutkreislauf gelangen. Die Folgen dieses Prozesses prägen das klinische Bild. (2)

Die Meningitis stellt sich als eine meist bakterielle Infektion der Hirnhäute und des Gehirns dar. (2)

Für die im Vergleich zu älteren Kindern erhöhte Infektionsanfälligkeit und für den atypischen Verlauf muß in erster Linie das noch unreife Immunsystem des FG und NG verantwortlich gemacht werden. Im Verlauf der mit der Geburt in Gang kommenden physiologischen Anpassungsvorgänge der körpereigenen Abwehr muß das immunologisch verantwortliche Zellsystem seine " antigene Erfahrung " sammeln.

Unter den zahlreichen Infektionsmöglichkeiten (intrauterin, transplazentar, transamniotisch, subpartal) spielt die postnatale Infektion die zahlenmäßig größte Rolle. (2)

So können bei unzureichenden hygienischen Maßnahmen von der Mutter und aus der Umgebung Krankheitserreger auf das Neugeborene übertragen werden. Das Neugeborene selbst kann auch Träger infektiöser Keime sein. Aber auch alle zur Intensivbehandlung notwendigen Eingriffe (wie zum Beispiel Venenkatheter und Intubation) erhöhen das Infektionsrisiko beträchtlich.

Das Problem der Sepsis und Meningitis ist trotz der Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie und im speziellen der Chemotherapie noch nicht zur völligen Zufriedenheit gelöst. So sollte die vorliegende Untersuchung einen genaueren Überblick über Erregerspektrum, Erregeresistenzen, Therapie und Therapieerfolg der Jahre 1969 bis 1977 an der Universitätskinderklinik in München geben.

Das Ergebnis sollte zeigen, ob die begonnene Initialtherapie bei Verdacht auf Sepsis den zu erwartenden Erregern gerecht wurde. Eine Änderung des Erregerspektrums müßte nämlich eine Korrektur der blinden Primärtherapie nach sich ziehen.

Welche Bedeutung kommt der bakteriologischen Auswertung von Ohrenabstrichen zur Früherkennung bei der NG-Sepsis zu? Wie stellt sich die infektiologische Situation auf einer kinderchirurgischen im Vergleich zu einer pädiatrischen Station dar?

Auch auf diese Fragen sollte die vorliegende Arbeit eine Antwort erarbeiten.

2. UNTERSUCHUNGEN

Als Grundlage für die Vorliegenden Untersuchungen diente das Krankengut der FG und NG der chirurgischen

und internen Abteilungen unserer Klinik. Unter diesen Kindern befanden sich auch Kranke, die von auswärts in die Klinik nach München verlegt worden waren.

Der festgesetzte Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf die Zeit vom 1. 1. 1969 bis zum 31. 12. 1977.

Ausgehend von den Befunden der Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie über Blutkulturen, Liquorpunktate und sofort postmortal durchgeführte Herzpunktionen wurde jeder positiven Kultur nachgespürt. Ebenso wurden die Befunde der Ohrenabstriche bei Neugeborenen registriert.

Als Sepsis gewertet wurde eine positive Blutkultur oder ein positives Herzpunktat in Verbindung mit den klinischen Symptomen, die als unspezifische Hinweiszeichen auf eine Sepsis gelten (Anämie, Fieber, Dyspnoe, Zyanose, Hepato- und Splenomegalie), und eine positive Kultur in Verbindung mit veränderten klinisch- chemischen Befunden (z. B. Linksverschiebung im Differentialblutbild, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Leukozytose).

Zu den Kriterien der Meningitis gehörte ein positiver Liquorbefund in Verbindung mit der klinischen Symptomatik, die im Neugeborenenalter mehr der der Neugeborenensepsis ähnelt als der der Meningitis im Kindesalter, und ein positiver Liquor in Verbindung mit klinisch- chemischen Veränderungen.

Auf Grund dieses Vorgehens wurden nur Sepsisfälle mit bakteriologischem Erregernachweis erfaßt.

Die Abgrenzung des Frühgeborenen entspricht einer Definition der WHO. Endet die Schwangerschaft vor dem 259. Tag, d. h. vor der 37. Schwangerschaftswoche, so liegt eine Frühgeburt vor. Die Neugeborenenperiode findet ihr Ende nach der vierten Lebenswoche.

Bei der Auswertung der zugehörigen Krankengeschichten wurden die folgenden Daten von Mutter und Kind er-

faßt:

- mütterliche Anamnese während der Schwangerschaft
- Geburtsanamnese (Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, Fruchtwasser, Plazenta)
- Grundkrankheiten
- klinische Symptomatik
- klinisch-chemische Veränderungen (Linksverschiebung im Differentialblutbild, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Leukozytose, Bilirubin)
- Bakteriologie (Blut, Liquor, Urin, Ohrenabstriche)
- Therapie (Chemotherapie, Austauschtransfusion)
- Therapieergebnisse

Da die NG-Sepsis und NG-Meningitis in einem hohen Prozentsatz gemeinsam auftreten, sich zudem in Symptomatik und Diagnostik ähnlich sind, wurden diese beiden Infektionskrankheiten gemeinsam betrachtet. Die wenigen Punkte, in denen sie sich unterscheiden, sind getrennt aufgeführt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen 40 Krankengeschichten nicht vor. Sie wurden in der Arbeit nicht berücksichtigt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Häufigkeit der Sepsis - und Meningitisfälle von 1969 bis 1977

Wie aus der Abbildung 1 hervorgeht, ist die Anzahl der an Sepsis und Meningitis erkrankten Neugeborenen

in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben.

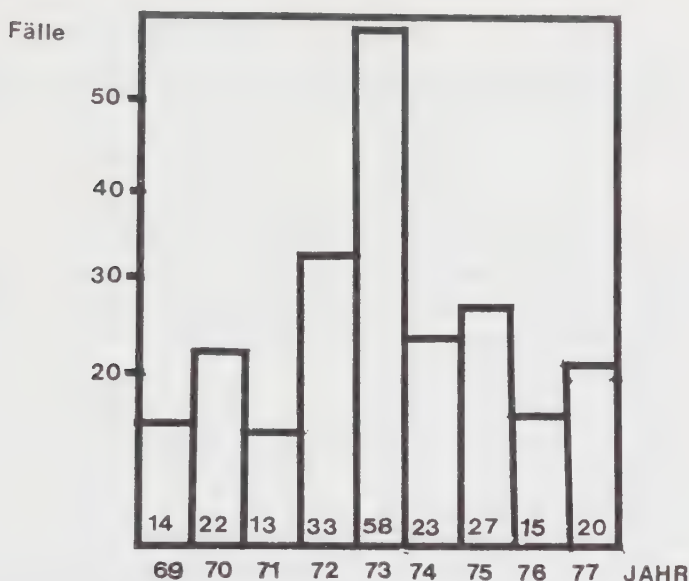


Abb. 1 : Häufigkeitsverteilung der Sepsis - und Meningitisfälle von 1969 bis 1977 an der Universitätskinderklinik München

Eine Häufung der Krankheitsfälle findet sich für die Jahre 1972 und 1973. Sie ist durch den Ausbruch einer Epidemie von resistenten R- Faktoren tragenden Sepsiserregern zu erklären. Dieser neue R- Faktor war durch Selektionsdruck entstanden. Als Ursache wird eine partielle Resistenz gegenüber Gentamicin und Tobramycin angenommen, die nicht im Plättchentest erschienen war. Für einen Klebsiellastamm wurde dieser R- Faktor von

P. Zünd und G. Lebek isoliert und charakterisiert.
(46)

3.1.1. Anzahl der Blutkulturen, Liquorpunktate und postmortalen Herzpunktionen bei Früh - und Neugeborenen (1969 - 1977)

In dem festgesetzten Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 1422 Blutkulturen, 570 Liquorpunktate und 59 postmortale Herzpunktionen bei Früh - und Neugeborenen untersucht. (siehe Tabelle 1 , Seite 7)

In dieser Zahl sind nur die jeweils ersten Kulturen bei jedem Kind berücksichtigt.

Nach oben erwähnten Kriterien ergaben sich dabei 225 Erkrankungsfälle mit einer positiven Kultur, das sind 11 % .

Der Anteil der positiven Kulturen an der Gesamtzahl ist in den Jahren etwa gleichgeblieben und liegt bei etwa 15 % . (abgesehen von 1972 und 1973). Die geringe Abnahme in den letzten zwei Jahren dürfte auf die etwas häufiger abgenommenen Kulturen bei fast gleichbleibender Erkrankungsrate zurückzuführen sein.

In den 225 Fällen positiver bakteriologischer Befunde konnten insgesamt 282 Erreger isoliert werden. Eine genauere Aufschlüsselung hierüber findet sich im Kapitel " Bakteriologie " (3.5., Seite 26)

Nur in 102 (45 %) von 225 Fällen wurde bei Sepsisverdacht bakteriologisch nach einer Meningitis gefahndet. Sepsis und Meningitis traten in 34 von 102 Fällen, d. h., in 33 % , gemeinsam auf. 7 mal wurde eine Meningitis ohne Sepsis diagnostiziert. Von 225 Fällen wurden 26 nur auf Grund einer postmortalen Herzpunktion und der klinischen Erscheinungen festgestellt.

In 199 Fällen gelang der Erregernachweis intra vitam.

Tab. 1 : Zahl abgenommener Kulturen und Anteil positiver Befunde

Jahr	Gesamtzahl bakteriologischer Untersuchungen	Zahl positiver Befunde	Anteil positiver Befunde in %
(Blutkultur / Liquor / Herzblut)			
1969	75 / 40 / 8	14 / 3 / 6	19 / 8 / 75
1970	92 / 78 / 18	17 / 5 / 6	18 / 6 / 33
1971	95 / 50 / 1	13 / 3 / 1	14 / 6 / 100
1972	134 / 71 / 3	31 / 8 / 3	23 / 11 / 66
1973	176 / 65 / 11	53 / 5 / 6	30 / 8 / 55
1974	143 / 54 / 6	22 / 1 / 3	15 / 2 / 50
1975	216 / 76 / 8	25 / 7 / 5	12 / 9 / 63
1976	254 / 66 / 2	13 / 3 / 1	5 / 5 / 50
1977	237 / 70 / 2	20 / 3 / 1	8 / 4 / 50
gesamt	1422 / 570 / 59	208 / 38 / 31	15 / 38 / 53

3.1.2. Anteil der Früh- und Neugeborenen an Sepsis - und Meningitiserkrankungen

Unter unseren Patienten fanden sich 99 Neugeborene und 82 Frühgeborene. In 41 Fällen fehlte eine Angabe über die Tragzeit und in 15 Krankengeschichten war weder das Geburtsgewicht noch die Schwangerschaftswoche angegeben, so daß hier keine Zuteilung zu einer der beiden Gruppen erfolgen konnte. Von den 99 Neugeborenen über-

lebten 62 (63 %) und 37 (37 %) verstarben. Ein fast umgekehrtes Verhältnis zeigte sich bei den Frühgeborenen, wo 49 (60 %) Kinder verstarben.
(siehe Tabelle 2)

Tab. 2 : Letalität der Sepsis - und Meningitiserkrankungen bei Früh - und Neugeborenen an der Universitätskinderklinik in München von 1969 - 1977 (n = 225)

	FG	NG
Zahl	82 (36 %)	99 (44 %)
leben	33 (40 %)	62 (63 %)
verstorben	49 (60 %)	37 (37 %)

In 44 Fällen von 225 war eine Zuteilung zu einer der Gruppen - wegen fehlender Angaben - nicht möglich.

3.1.3. Geschlechtsverteilung bei 225 Sepsis - und Meningitisfällen

Das Verhältnis von erkrankten Jungen und Mädchen wird in Tabelle 3 auf Seite 9 dargestellt. Erwartungsgemäß erkrankten die Knaben häufiger als die Mädchen. Es wurden 128 (57 %) Knaben und 97 (43 %) Mädchen gezählt.

Von den Mädchen verstarben 57 (59 %) und von den Knaben 61 (48 %).

Tab. 3 : Sepsis- und Meningitishäufigkeit und Überlebensrate bei neugeborenen Knaben und Mädchen. (n = 225)

	Mädchen	Knaben	gesamt
Zahl	97 (43 %)	128 (57 %)	225 (100 %)
leben	40 (41 %)	67 (52 %)	107 (48 %)
verstorben	57 (59 %)	61 (48 %)	118 (52 %)

3.1.4. Chirurgische und pädiatrische Fälle mit Sepsis und Meningitis

Eine Übersicht über die unterschiedliche Sepsis - und Meningitishäufigkeit und Überlebensrate auf der Kinderchirurgischen und pädiatrischen Abteilung gibt die Tabelle 4.

Tab. 4 : Sepsis - und Meningitishäufigkeit und Überlebensrate auf den chirurgischen und pädiatrischen Stationen. (n = 225)

	Chirurgie	Pädiatrie	gesamt
Zahl	73 (32 %)	152 (68 %)	225 (100 %)
leben	27 (37 %)	80 (53 %)	107 (48 %)
verstorben	46 (63 %)	72 (47 %)	118 (52 %)

152 (68 %) Fällen auf der pädiatrischen Station stehen 73 (32 %) auf der chirurgischen Station gegenüber. Auf der pädiatrischen Station überlebten 80 (53 %) Kinder ihre Sepsis oder Meningitis. Die chirurgische Station weist mit nur 27 (37 %) Überlebenden ein schlechteres Ergebnis auf.

Die Häufigkeit und die Sterberate auf den Untersuchungszeitraum bezogen, stellen Tabelle 5 und 6, sowie Abbildung 2 dar.

Tab. 5 : Häufigkeit und Sterberate der Neugeborenen-sepsis und - meningitis in der Kinderchirurgie in den Jahren 1969 bis 1977

Jahr	Gesamtzahl	leben	verstorben
1969	1	-	1
1970	3	2	1
1971	8	2	6
1972	9	2	7
1973	18	8	10
1974	9	2	7
1975	10	6	4
1976	7	2	5
1977	8	3	5
gesamt	73	27	46

Zu den Überlebenden wurden auch die Kinder gezählt, die nach der Neugeborenenperiode an einer zweiten Sepsis oder in zeitlichem Abstand nach der ersten Sepsis an einer anderen Krankheit verstarben.

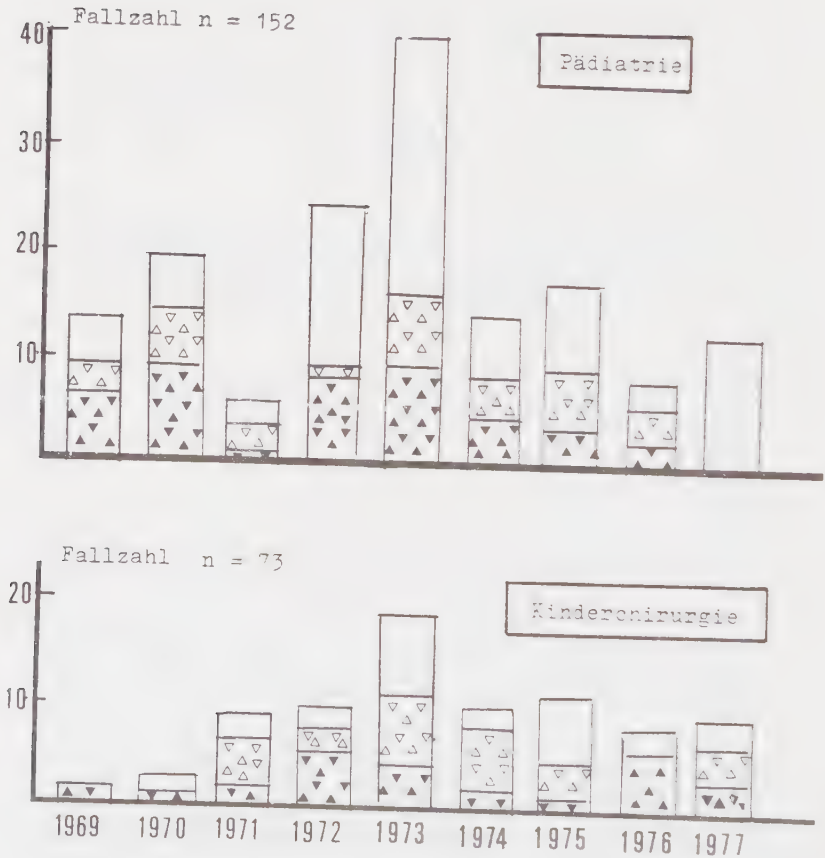
Da einige der verstorbenen Kinder außer der Sepsis zugleich an einer schweren Grundkrankheit oder Mißbildung litten, war es retrospektiv oft schwierig aus den vorhandenen Aufzeichnungen zu entnehmen, welche Krankheit ausschließlich oder endgültig zum Tod geführt hatte.

Tab. 6 : Häufigkeit und Sterberate der Neugeborenen-sepsis und - meningitis in der Pädiatrie in den Jahren 1969 bis 1977

Jahr	Gesamtzahl	leben	verstorben
1969	13	4	9
1970	19	6	13
1971	5	2	3
1972	24	15	9
1973	40	24	16
1974	14	6	8
1975	17	8	9
1976	8	3	5
1977	12	12	-
gesamt	152	80	72

In Abbildung 2 (Seite 12) wurde diese Tatsache berücksichtigt. Das Patientengut wurde in zwei Gruppen unterteilt. In die eine Gruppe wurden die Fälle eingeordnet, bei denen die Todesursache mit Sicherheit auf eine Sepsis oder Meningitis zurückzuführen war. Die zweite Gruppe enthält die Fälle, bei denen letztlich die

Abb. 2 : Häufigkeit und Sterberate bei der Neugeborenen-sepsis und - meningitis in der Pädiatrie und Kinderchirurgie in den Jahren 1969 bis 1977 unter Berücksichtigung der Diagnosesicherung



leben

gestorben : Sepsis + Grunderkrankung

gestorben : Sepsis allein

genaue Todesursache nicht festzustellen war, aber eine Sepsis oder Meningitis zumindest maßgeblich mitbeteiligt war.

Betrachtet man unsere Fälle unter diesem Aspekt, so sind auf der pädiatrischen Station 40 und auf der chirurgischen Station 22 Patienten sicher an Sepsis und Meningitis gestorben. In den verbleibenden 32 Fällen der Pädiatrie und in 24 Fällen der Kinderchirurgie waren die Grundkrankheiten so schwer, daß sie wahrscheinlich per se zum Tode geführt hätten. Dazu zählen unter anderem : schwere Herzvitien, schwere Atemnotsyndrome, multiple Dünndarmatresien, Mukoviszidose, Ventrikelblutung oder ein sehr geringes Geburtsgewicht (z.B. unter 1000 g).

Von den 34 Patienten, bei denen Sepsis und Meningitis kombiniert zusammen vorkamen, starben 15. Von den 7 Neugeborenen, bei denen nur eine Meningitis diagnostiziert worden war, verstarben 2 . Zählt man allerdings die Kinder, die an chronischer Sepsis oder Meningitis nach zwei oder drei Monaten verstarben, dazu, so starben bei kombinierter Sepsis und Meningitis 22 (65 %) von 34 Kindern.

Insgesamt starben von unseren 225 erkrankten Kindern 118 und davon 62 sicher an Sepsis oder Meningitis.

3.2. Diagnosen der Grundkrankheiten, die zusammen mit der Sepsis diagnostiziert wurden

wie schon erwähnt, trat eine Sepsis praktisch nicht ohne eine Begleiterkrankung auf. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der häufigsten Begleitdiagnosen.

65 Kinder, das sind 29 % , wurden mit Mißbildungen geboren. Die wichtigsten sind in Tabelle 7 auf Seite

14 erwähnt. Nicht selten traten mehrere Mißbildungen bei einem Patienten auf.

Tab. 7 : Krankheiten, die zusammen mit der Neugeborenen-
nensepsis und - meningitis diagnostiziert
wurden

Diagnose	Anzahl
Atemnotsyndrome	28
peripartale Asphyxie	23
Pneumonie	15
Pneumothorax	6
Mukoviszidose	3
Lungenatelektasen	2
Hydrozephalus	12
Meningomyelocele	6
Ventrikelseptumdefekte	2
Oesophagusatresie	12
Dünndarmatresie	11
Darmperforation	8
Analatresie	7
Omphalocele	7
Gastrochisis	6
Volvulus	5
Ikterus gravis	4
Duodenalstenosen	2

3.3. Risikofaktoren in der Anamnese der Kinder und Mütter, die zu einer Sepsis prädisponieren

Wenn man die uncharakteristische und anfangs wenig ausgeprägte Symptomatik der Sepsis und Meningitis in der Neugeborenenperiode bedenkt, dann erhalten die Risikofaktoren in der Anamnese der Mutter und des Neugeborenen eine nicht unerhebliche diagnostische Bedeutung. Zu diesen Faktoren wurden gezählt :

- Krankheiten der Mutter während der Schwangerschaft
- Fruchtwasserveränderungen
- vorzeitiger Blasensprung
- Geburtsablauf
- Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit
- Plazentaveränderungen

3.3.1. Krankheiten der Mutter während der Schwangerschaft und unter der Geburt

Bei der Durchsicht der Krankengeschichten mußte leider festgestellt werden, daß sich in Bezug auf die mütterliche Anamnese nur sehr wenig Angaben fanden. Diese Angaben wurden in zwei Gruppen ausgewertet.

Die eine Gruppe enthielt jene Krankheiten der Mütter, bei denen ein Zusammenhang mit der Infektionskrankung des Kindes zu vermuten war, und die andere Gruppe solche, bei denen eine solche Verbindung nicht anzunehmen war.

Zur letzteren Gruppe (n = 26) wurden Blutungen (10 mal), Diabetes mellitus (5 mal), EPH '- Gestose (3 mal), Nephropathie (3 mal), Hyperemesis (2 mal), Ödeme (2 mal) und Hypertonie (1 mal) gezählt. Die erste Gruppe beinhaltete mütterliche In-

fektionen oder Infektionsverdacht.

Bei den 18 Fällen dieser Gruppe (siehe Tab. 8) schien es so zu sein, daß Infektionen der oberen Luftwege eher eine Sepsis mit grampositiven Erregern beim Neugeborenen nach sich zogen, während mütterliche Infektionen des Urogenitaltraktes von einer Neugeborenen-sepsis mit gramnegativen Keimen gefolgt waren.

Tab. 8 : Zusammenhang zwischen Infektionskrankheit der Mutter vor und unter der Geburt und dem Sepsiserreger des Neugeborenen

Erkrankung der Mutter	isolierter Erreger beim Neugeborenen
Pyelonephritis (2 Fälle)	E. coli (2 Fälle)
Harnwegsinfekt	Klebsiella
„ Lues	Ps. aeruginosa
Salmonellose	Salmonella enteritidis
Fieber sub partu (3 Fälle)	E. coli (3 Fälle)
" fieberhafte Grippe "	E. coli
" Katarrh "	E. coli
" Erkältung "	S. aureus
Fieber sub partu (2 Fälle)	S. epidermidis
Infektion der oberen Luftwege	Streptokokken der Gruppe B
" Gripptaler Infekt "	Streptokokken nicht differenzierbar
Bronchitis	S. epidermidis
Lebensmittelvergiftung	S. aureus
Pyelonephritis	Streptokokken nicht Differenzierbar

Bei Fieber sub partu erkrankten in der Folge 3 Neugeborene an einer Sepsis mit *E. coli* und 2 mit *S. epidermidis*.

Im Blut einer Mutter, die sich kurz vor der Geburt ihres Kindes eine Lebensmittelvergiftung zugezogen hatte, fand sich derselbe Erreger wie bei dem erkrankten Neugeborenen, nämlich *S. aureus*.

Von einer an Salmonellengastroenteritis erkrankten Mutter wurde der Erreger ebenfalls auf das Neugeborene übertragen. Das Neugeborene erkrankte allerdings an einer Sepsis.

Aus den insgesamt wenigen Fällen lassen sich jedoch keine weiterführenden Aussagen treffen. In jedem Fall wäre es wünschenswert, genauere Angaben aus der mütterlichen Anamnese zu erhalten, um vielleicht das zu erwartende Erregerspektrum besser eingrenzen zu können.

3.3.2. Fruchtwasseränderungen

Insgesamt fanden sich 147 mal Angaben über das Fruchtwasser. Davon konnte in 46 Fällen (31 %) eine Veränderung nachgewiesen werden : es war 11 mal blutig und 35 mal mekoniumhaltig. Bei 8 Kindern wurde zusätzlich ein Hydramnion diagnostiziert. Von diesen 46 Kindern, bei denen eine Fruchtwasseränderung nachgewiesen werden konnte, erkrankten alle an einer Sepsis. 101 mal war das Fruchtwasser klar, trotzdem hatten die Kinder eine Sepsis oder Meningitis.

3.3.3. Vorzeitiger Blasensprung

Bei 102 von 225 Krankengeschichten (45 %) fand sich

eine Angabe über den Zeitpunkt des erfolgten Blasensprungs. Dabei erfolgte in 80 Fällen (78 %) der Blasensprung vorzeitig. 21 davon (26 %) erfolgten mehr als 48 Stunden vor der Geburt. Nur 22 (22 %) Geburten von diesen 102 später an Sepsis erkrankten Kindern verliefen ohne einen frühzeitigen Blasensprung.

3.3.4. Geburtsablauf

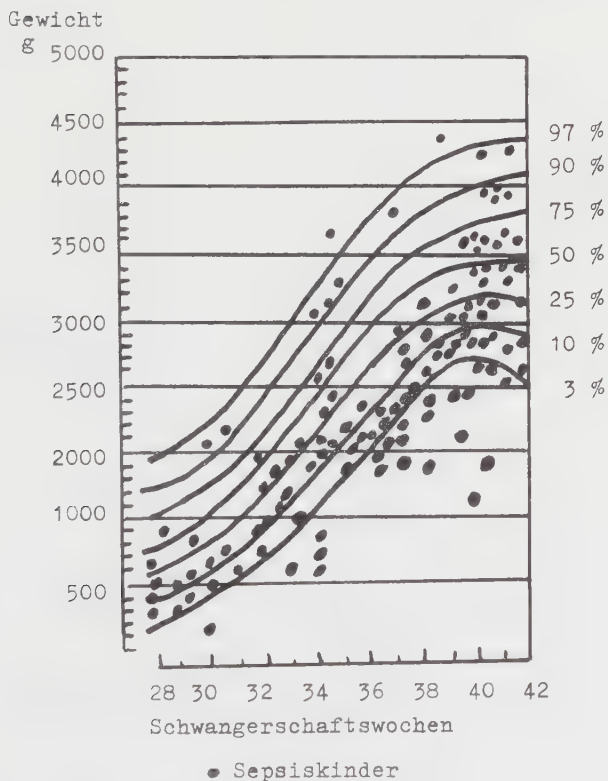
98 Geburten verliefen spontan und komplikationslos. 28 mal mußte durch Sectio entbunden werden und 18 mal mußte der Geburtshelfer eine Manualhilfe geben. 9 mal erfolgte eine Geburt durch Forceps oder eine Vakuumextraktion. Damit sind alle 153 Angaben aufgeführt, die in den 225 Krankengeschichten der erkrankten Kinder über den Geburtsverlauf zu finden waren. Eine direkte Beziehung zu einer Häufung von Sepsisfällen konnte allerdings nicht festgestellt werden.

3.3.5. Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit

Wie die Abbildung 3 (siehe Seite 19) zeigt liegt das Geburtsgewicht der an Sepsis erkrankten Neugeborenen im Durchschnitt signifikant deutlich unter dem gesunder Kinder.

In Abbildung 3 sind nur die 173 Fälle berücksichtigt, für die ausreichende Angaben gemacht wurden. 3 Kinder wurden in der 26. Schwangerschaftswoche geboren, deren Geburtsgewicht bei 1450, 930 und 750 Gramm lag. Ein Kind wurde in der 23. Woche mit einem Geburtsgewicht von 550 Gramm geboren. All diese Kinder waren schon auf Grund dieses niedrigen Geburtsgewichts in einem sehr kritischen Zustand.

Abb. 3 : Geburtsgewicht der an Sepsis erkrankten Neugeborenen (Gewichtssperzentilen gesunder Neugeborener im Vergleich dazu)



Unter den 99 Neugeborenen, die ein zu niedriges Geburtsgewicht aufwiesen, fanden sich 69 (70 %) Frühgeborene und 15 (15 %) Neugeborene. 63 (69 %) die-

ser Kinder verstarben. Für 15 dieser 99 Neugeborenen mit zu niedrigem Geburtsgewicht fehlten ausreichende Angaben in den Krankengeschichten.

3.3.6. Plazentaveränderungen

Von den 114 Fällen, bei denen Angaben über die Plazenta gemacht wurden, stellten sich 89 (78 %) Plazenten als morphologisch normal dar. 10 mal war die Plazenta zu klein, 8 mal wurde ein Plazentainfarkt nachgewiesen. Eine Plazenta praevia kam 4 mal vor, 3 mal mußte die Plazenta manuell gelöst werden.

Eine Beziehung zwischen Plazentaveränderungen und Infektionen des Neugeborenen konnte nicht hergestellt werden.

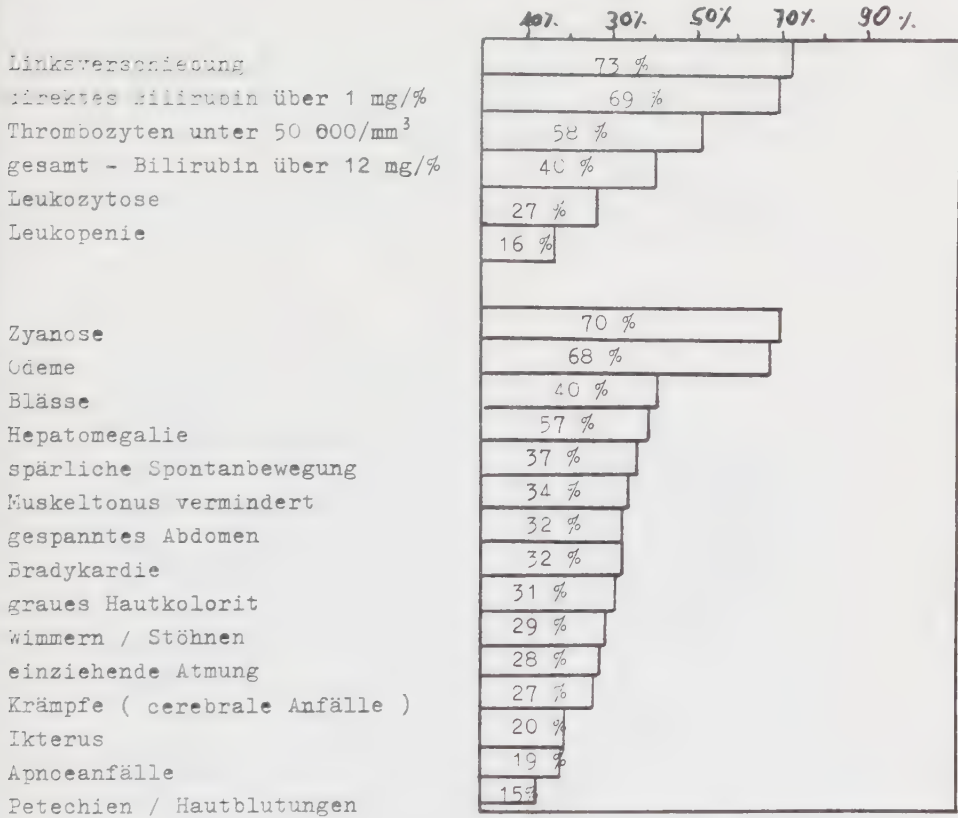
3.4. Klinische Symptomatik und Laborbefunde

In Abbildung 4 wurden die wichtigsten Symptome und Labordaten, nach denen bei den erkrankten Neugeborenen gesucht wurde, zusammengestellt.

Fieber, Leukozytose und Nackensteifigkeit als Zeichen einer Meningitis beim älteren Kind und Erwachsenen findet man bei einem Neugeborenen nur selten und in geringerer Ausprägung. In unserem Krankengut fanden sich nur 7 von 225 Kindern mit einem Opisthotonus, nur 3 davon waren an einer Meningitis erkrankt.

Eine genaue Angabe über die Fiebertverläufe war oft nicht möglich, da die Temperaturen zu oft mit der des Inkubators wechselten. Herauszustellen wäre nur die Unfähigkeit des kranken Neugeborenen seine Temperatur konstant zu halten.

Abb. 4 : Klinik und Laborbefunde bei Sepsis und Meningitis (225 Fälle)



3.4.1. Veränderungen im Blutbild

Leukozytose oder Leukopenie mit Linksverschiebung bei gleichzeitiger oder nachfolgender Thrombozytopenie sind die wichtigsten Blutbildveränderungen bei systemischen bakteriellen Infektionen.

3.4.1.1. Leukozyten

Die Leukozytenzahlen im peripheren Blut richtig zu deuten, ist für diese Altersgruppe nicht immer einfach, da sie in den ersten Lebenstagen und -wochen physiologischerweise starken Veränderungen und einer großen Schwankungsbreite unterworfen sind.

So steigt die Leukozytenzahl im Blut von etwa 18 000 mm^3 (Schwankungsbreite : 9 000 - 30 000) bei der Geburt auf 23 000 / mm^3 (13 000 - 38 000) nach 12 Stunden an. Nach 24 Stunden ist sie wieder auf etwa 19 000 / mm^3 (9 400 - 34 000) gesunken. So sinkt die Leukozytenzahl über 12 200 (5 000 - 21 000) nach einer Woche, über 11 400 (5 000 - 19 500) nach zwei Wochen und auf 10 800 (5 000 - 19 500) nach 4 Wochen. (11).

Von den 164 untersuchten Blutbildern lagen nur 94 im oben genannten Normbereich. Bei 70 Neugeborenen lagen Veränderungen im Sinne einer Leukozytose (44 mal entspricht 27 %) oder Leukopenie (26 mal entspricht 15 %) vor.

3.4.1.2. Thrombozyten

Eine Thrombozytopenie unter 50 000 / mm^3 fand sich in

103 (52 %) Fällen. Bei weiteren 38 (22 %) Kindern lagen die Thrombozyten zwischen 50 000 und 100 000. Der Abfall der Thrombozytenzahlen erfolgte meistens sehr plötzlich, oft innerhalb weniger Stunden.

Häufiger als Thrombozytensturz und Leukozytenveränderungen war bei Neugeboreneninfektionen eine Linksverschiebung im Differentialblutbild festzustellen. Von 156 ausdifferenzierten Blutbildern bei Neugeborenen-sepsis zeigten 114 (73 %) eine Linksverschiebung.

3.4.2. Bilirubin

Ein weiterer Blutparameter veränderte sich mit Infektionsereignissen sehr oft, nämlich das Bilirubin. Während das Gesamtbilirubin nur in 53 (40 %) von 134 untersuchten Fällen über 12 mg % anstieg, war das direkte Bilirubin 92 mal (69 %) über die Norm erhöht. (siehe auch Abbildung 4, Seite 21). Ein klinisch auffälliger Ikterus wurde dagegen nur in 20 % der Fälle beschrieben.

3.4.3. Hautveränderungen

Als die am häufigsten auftretende Hautveränderung war die Zyanose (einschließlich Akrozyanose und perioraler Zyanose) zu verzeichnen. Sie wurde 157 mal festgestellt, das sind 70 % aller Neugeborenen mit Sepsis. 91 (40 %) Neugeborene zeigten als sichtbares Zeichen eine auffallende Blässe. In 69 (31 %) Fällen war die Haut grau bis graublau verfärbt. Petechien und Blutungen der Haut, sowie marmorierte Haut kamen zu je 15 %

vor. Ein Kind wies " intravitale Leichenflecken " auf.

3.4.4. Symptome des Herz - Kreislaufsystems

Was die Symptomatik des Herz - Kreislaufsystems betrifft, so wurde im Verlauf einer Neugeboreneninfektion 17 mal (8 %) eine Tachykardie und 72 mal (32 %) eine Bradykardie angegeben.

3.4.5. Symptome des Gastrointestinaltrakts

Unter den gastrointestinalen Symptomen fand sich bei 83 (57 %) von 146 untersuchten Kindern eine Hepatomegalie, bis zu 5 cm unter dem Rippenbogen. 131 mal wurde nach einer Splenomegalie gesucht, 19 mal war die Milz tastbar vergrößert.

Bei 72 (32 %) Neugeborenen fiel ein gespanntes Abdomen auf. Gehäuftes Erbrechen wurde bei 29 Kindern (13 %) beobachtet.

3.4.6. Symptome des respiratorischen Systems

183 (81 %) Kinder zeigten im Verlauf der Infektion auch eine respiratorische Symptomatik, wobei eine einziehende Atmung am häufigsten vorkam (62 mal entspricht 28 %). 43 mal wurden Apnoeanfälle und 27 mal eine periodische Atmung registriert. Als Zeichen einer erschwerten Atmung bzw. Pneumonie fiel 23 mal starkes Nasenflügeln auf.

3.4.7. Andere Symptome

Bei 152 (68 %) Kindern entwickelte sich während ihrer Krankheit ein Ödem; darunter fielen 40 Bein - oder Fußödeme, sehr häufig auch Lidödeme (21 mal) . Generalisierte Ödeme kamen 17 mal und Kopfödeme 16 mal vor.

Erstes auffälliges Krankheitszeichen war bei vielen Neugeborenen Trinkunlust (12 %), pathologische Somnolenz (9 %) oder spärliche Spontanbewegungen (37 %).

In 34 % der Fälle wurde ein verminderter Muskeltonus festgestellt. Weniger häufig, nämlich nur in 8 % der Fälle, waren die Kinder auffallend unruhig.

In 4 % wurde bei der Untersuchung ein erhöhter Muskeltonus beobachtet.

15 % der kranken Neugeborenen zeigten Berührungsempfindlichkeit und Krampfbereitschaft. Bei 27 % traten wiederholt cerebrale Krampfanfälle auf. Dabei zeigte sich dieses Symptom etwa doppelt so oft bei den Kindern, bei denen eine Meningitis nachgewiesen werden konnte.

Von den 41 Kindern, die eine Meningitis hatten, zeigten 9 eine gespannte oder vorgewölbte Fontanelle. 2 mal fiel das gleiche Symptom auch bei den Kindern auf, die an einer Sepsis ohne Meningitis erkrankt waren. 4 mal war die Fontanelle sogar eingesunken.

3.4.3. Liquor

58 mal wurde der Liquor auf pathologische Veränderungen zytologisch, biochemisch und mikrobiologisch untersucht. In 16 Fällen (28 %) zeigte sich eine auf über 1 000 / mm³ erhöhte Leukozytenzahl. 42 mal lag die Zell-

zahl zwar unter 1 000, aber noch deutlich über der Norm von 0 - 5 Zellen pro mm³ .

3.5. Bakteriologische Befunde

Aus therapeutischer und prognostischer Sicht gewinnt die Frage nach den Infektionserregern ein besonderes Interesse. Bei unseren 225 Fällen von Neugeborenen Sepsis und - meningitis konnten 282 Erreger isoliert werden. Die höhere Anzahl der Bakterien erklärt sich durch die Tatsache, daß in 21 Fällen eine Mischinfektion aufgetreten war und in 21 weiteren Fällen unter der Behandlung ein Erregerwechsel stattgefunden hatte.

3.5.1. Erregerspektrum

Den Hauptanteil im bakteriellen Erregerspektrum stellen die gramnegativen Keime dar (siehe Tabelle 9).

Tab. 9 : Verteilung der grampositiven und gramnegativen Erreger, sowie der Pilzinfektionen an 282 Isolaten von 225 Neugeborenen Sepsis und - meningitisfällen (Jahre 1969 bis 1977)

Gesamtzahl der Erreger	282 (100 %)
gramnegative Erreger	190 (67 %)
grampositive Erreger	87 (31 %)
Pilz (Candida albicans)	5 (2 %)

Mit 190 Isolatzen (67 %) war ihr Anteil mehr als doppelt so hoch wie der der grampositiven Erreger, die insgesamt 37 mal isoliert wurden (31 %). In 2 % der Fälle lag primär eine Candidasepsis vor.

Tabelle 10 (siehe Seite 28) zeigt, daß unter den gramnegativen Erregern *E. coli* (77 mal), vor *P. aeruginosa* (53 mal) und *Klebsiella* (33 mal) am häufigsten isoliert wurde. Es folgen dann *Serratia marcescens* (12 mal) und *Enterobacter cloacae* (9 mal). *Proteus mirabilis* (3 mal), *Salmonella enteritidis* (2 mal) und *Proteus morgagnii* (1 mal) führten nur vereinzelt zu Infektionen.

Unter den grampositiven Keimen dominierten die Staphylokokken und Streptokokken. Nur je 1 mal wurden Pneumokokken und *Listeria monocytogenes* festgestellt. *Staphylococcus aureus* wurde 26 mal und *Staphylococcus epidermidis* 23 mal als Erreger einer Sepsis isoliert. 15mal zeigten sich Streptokokken der Gruppe D als Infektionskeime. Den 13 nicht differenzierbaren Streptokokken wurden Streptokokken nicht der Gruppe A und Streptokokken nicht der Gruppe A und D zugerechnet, ebenso die mikrobiologischen Angaben " Streptokokken nicht einzureihen " und " Streptokokken " .

Streptokokken der Gruppe B wurden 5 mal und Streptokokken der Gruppe A 2 mal isoliert. Auffallend war, daß die 5 mal gezählten Streptokokken der Gruppe B erst in den letzten 2 Jahren unserer Untersuchung aufgetreten waren. 1972 wurden 1 mal vergrünende Streptokokken isoliert.

Unter den immer wieder als Sepsiserreger auftretenden Bakterien waren vor allem *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *S. epidermidis* und Streptokokken der Gruppe D zu finden (siehe Tabelle 11, Seite 29)

Tab. 10 : Verteilung der grampositiven und der gram-negativen Erreger von 277 Isolaten von Neugeborenen-sepsis - und Neugeborenen-meningitis-fällen (Jahre 1969 bis 1977)

		% der Gesamtzahl
Gramnegative Erreger	190 (100 %) (n = 277)	
<i>E. coli</i>	77 (41 %)	(27 %)
<i>P. aeruginosa</i>	53 (28 %)	(19 %)
<i>Klebsiella</i>	33 (17 %)	(12 %)
<i>Serratia marcescens</i>	12 (6 %)	(4 %)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (5 %)	(3 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2 %)	(1 %)
<i>Salmonella enteritidis</i>	2 (1 %)	(< 1 %)
<i>Proteus morgagnii</i>	1 (< 1 %)	(< 1 %)
Grampositive Erreger	87 (100 %)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (30 %)	(9 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23 (26 %)	(8 %)
Streptokokken der Gruppe D	15 (17 %)	(5 %)
Streptokokken nicht differenz.	13 (15 %)	(5 %)
Streptokokken der Gruppe B	5 (6 %)	(2 %)
Streptokokken der Gruppe A	2 (2 %)	(< 1 %)
vergrünende Streptokokken	1 (1 %)	(< 1 %)
Pneumokokken	1 (1 %)	(< 1 %)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (1 %)	(< 1 %)

Tab. 11 : Erregerverteilung der bakteriellen Neugeborenensepsis und
- meningitis in den Jahren 1969 bis 1977

Erreger / Jahr	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	gesamt
E. coli	8	12	4	5	12	8	14	4	10	77
P. aeruginosa	3	2	3	9	18	8	6	2	2	53
Klebsiella	1	2	4	12	10	3	-	1	-	33
S. aureus	-	2	2	4	7	5	3	2	1	26
S. epidermidis	1	2	1	3	9	2	3	1	1	23
Streptokokken D	-	-	1	4	3	2	2	1	2	15
Strept. nicht diff.	-	-	-	1	7	1	2	-	2	13
Serratia	-	-	-	2	8	-	-	1	1	12
Enterobacter cloacae	-	-	-	4	1	2	-	2	-	9
Streptokokken B	-	-	-	-	-	-	-	2	3	5
Proteus mira- bilis	1	-	-	1	1	-	-	-	-	3
Streptokokken A	1	-	-	-	-	1	-	-	-	2
Salmonella ente- ritidis	-	1	-	-	-	-	-	1	-	2
Proteus morgag- nii	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
vergrünende Streptokokken	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Pneumoko ken	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Listeria mono- cytogenes	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Candida albi- cans	-	2	-	-	2	-	-	-	1	5
gesamt	16	23	15	46	79	33	30	17	23	282

3.5.1.1. Veränderungen des Erregerspektrums im Verlauf der Jahre 1969 bis 1977

Abbildung 5 auf Seite 31 zeigt das Verhältnis der Bakterien in den Jahren 1969 bis 1977 zueinander und zwar den Prozentanteil an der Gesamtzahl des betreffenden Jahres.

Man erkennt 1969 und 1970 einen sehr hohen Anteil von *E. coli* mit über 50 %. 1971 nimmt der Anteil dann bis auf 27 % ab.

P. aeruginosa lag in den Jahren 1969 bis 1971 bei rund 20 %. Im Gegensatz dazu verzeichnete *Klebsiella* von 1969 bis 1971 einen Anstieg von 6 % auf 27 %.

Völlig verändert dagegen zeigt sich das Keimspektrum in den Jahren 1972 und 1973. Die schon eingangs erwähnte epidemische Ausbreitung von R - Faktoren führte zu ganz erheblichen Veränderungen der Erregerverhältnisse. Der Anteil von *E. coli* ging von rund 50 % auf 11 % 1972 und auf 15 % 1973 zurück. Stark vermehrt dagegen *P. aeruginosa* und *Klebsiella*. Ihr Anteil vergrößerte sich zusammen auf fast 50 % 1972 und immerhin auf 36 % 1973 (siehe Abbildung 5, Seite 31).

Ab 1974 pendelten sich die Verhältnisse auf den Zustand der Jahre 1969 bis 1971 wieder ein, d. h. der Anteil von *E. coli* stieg bis 1975 wieder auf 47 % und nach einem kurzen Abfall 1976 (24 %) auf 43 % 1977.

Zu gleicher Zeit nahm *Ps. aeruginosa* bis 1977 auf 9 % ab. *Klebsiella* trat 1975 und 1977 als Neugeborenen-sepsiserreger nicht mehr auf.

Der prozentuale Anteil von Staphylokokken und Streptokokken blieb von 1969 bis 1977 annähernd gleich. Dabei schwankte *S. epidermidis* zwischen 4 % (1977) und 11 % (1973, *S. aureus* zwischen 9 % und 15 % und die Streptokokken der Gruppe D zwischen 6 % und 9 %.

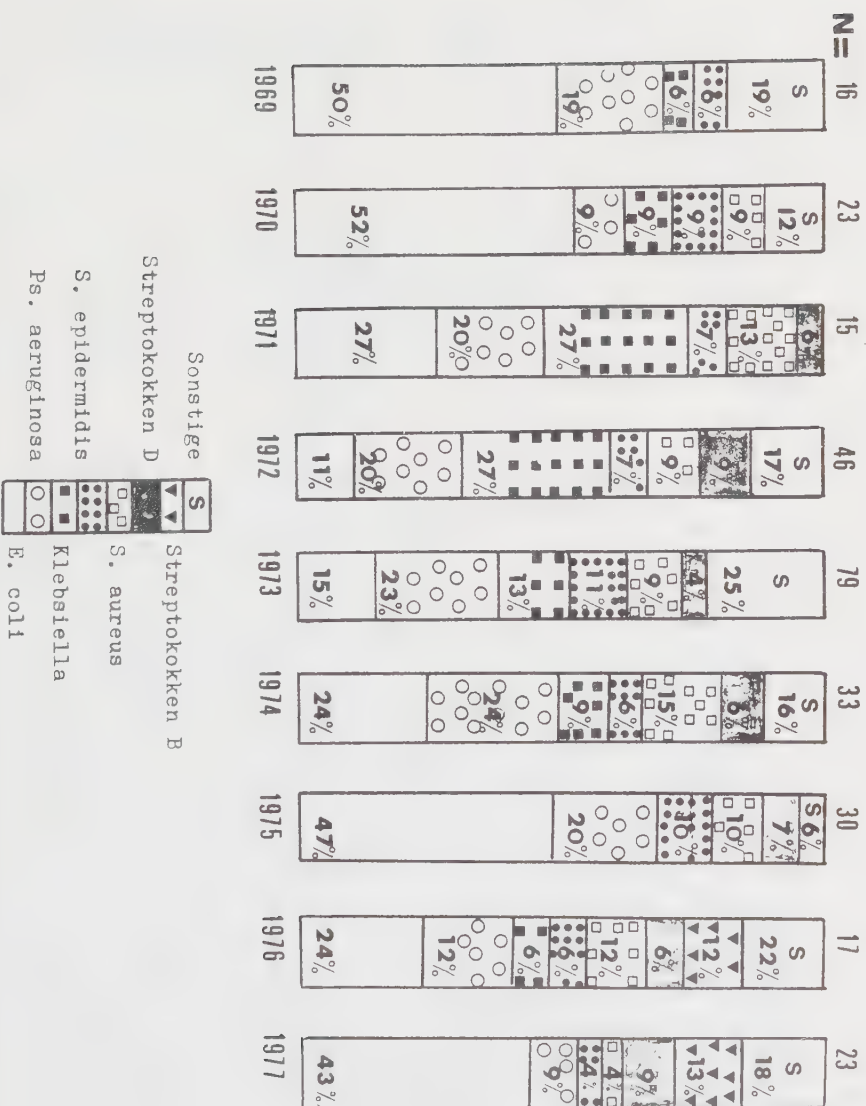


Abb. 5 : Erregerspektrum der Neugeborenensepsis und Meningitis in Prozentanteilen von 1969 bis 1977

Mit 12 % 1976 und 13 % 1977 führten sich die Streptokokken der Gruppe D neu in das Bakterienspektrum an unserer Klinik ein.

Tabelle 11 zeigt, daß einige Keime als Sepsiserreger nur ganz selten isoliert wurden. So kam bei unserer Untersuchung nur ein Fall von vergrünenden Streptokokken vor. (1972) . Ebenso selten wurden Pneumokokken und *Listeria monocytogenes* als Sepsiserreger festgestellt.

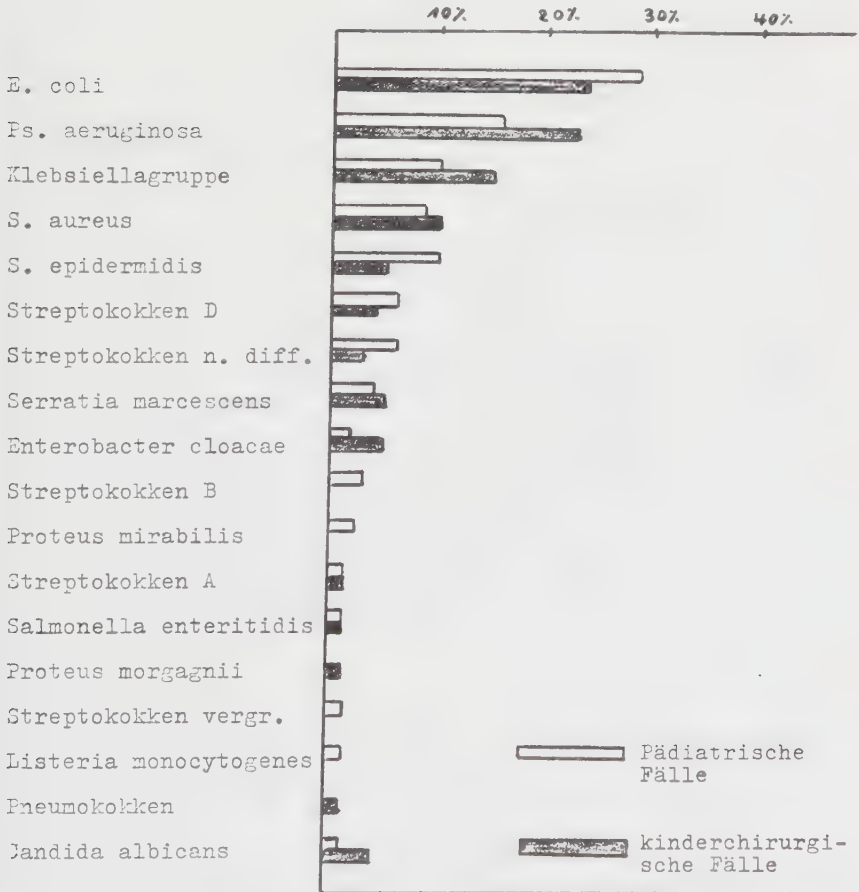
Serratia marcescens und *Enterobacter cloacae* tauchten vor allem während der R - Faktor bedingten Verschiebungen im Keimspektrum in den Jahren 1972 und 1973 auf.

3.5.1.2. Unterschiedliches Erregerspektrum auf pädiatrischen und kinderchirurgischen Stationen

Da sich bei unserer Untersuchung Unterschiede in der Erregerverteilung sowohl zwischen pädiatrischen und chirurgischen Fällen als auch zwischen frühgeborenen und termingerecht geborenen Kindern ergaben, sind diese Tatsachen getrennt berücksichtigt worden. Vergleicht man dagegen das Erregerspektrum von den nur an Meningitis erkrankten Neugeborenen mit dem Spektrum von Patienten, die an Sepsis und Meningitis oder nur an Sepsis litten, so ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Keimspektrum feststellen.

Abbildung 6 zeigt, daß *E. coli* auf den pädiatrischen Stationen häufiger als auf den chirurgischen vorkam. *P. aeruginosa* und *Klebsiella* dagegen waren häufiger in der Chirurgie nachzuweisen. Etwa gleich verteilt waren *S. aureus* und *Serratia marcescens*; dagegen zeigten sich *S. epidermidis*, Streptokokken der Gruppe D und nicht differenzierbare Streptokokken deutlich öfter auf internistischen Stationen. Streptokokken der Gruppe B ließen sich bis 1977 nur bei Patienten auf pädiatri-

Abb. 6 : Unterschiede in der Verteilung des Erregerspektrums bei Neugeborenensepsis und - meningitis auf pädiatrischen und kinderchirurgischen Stationen von 1969 bis 1977



schen Stationen nachweisen. *Candida albicans* und *Enterobacter cloacae* waren ebenfalls vermehrt auf den chirurgischen Abteilungen zu finden.

Tabelle 12 (Seite 35) und 13 (Seite 36) zeigen die Verteilung der einzelnen Sepsiserreger auf den chirurgischen und internistischen Stationen in den Jahren 1969 bis 1977.

E. coli zeigte sich besonders häufig mit 8 Erregern 1969 und mit 12 Keimen 1970 auf den internistischen Stationen. 11 mal wurde auf der Chirurgie *Ps. aeruginosa* 1973 nachgewiesen, auf der pädiatrischen 7 mal und *Klebsiella* hier auch 8 mal.

Die nur in Einzelfällen aufgetretenen Bakterien erscheinen auch in diesen beiden Jahren bevorzugt. Das weitere Spektrum läßt sich mit dem der Tabelle 11 vergleichen, d. h. es verläuft in der Zusammenstellung und Häufung der Bakterien in den einzelnen Jahren auf der internistischen Station wie auf der chirurgischen ähnlich. Die Unterschiede wurden bereits geschildert.

Auf beiden Abteilungen waren die gramnegativen Erreger in der Überzahl. Es konnte jedoch auf der pädiatrischen Station eine relative Häufung der grampositiven Keime festgestellt werden. Ihr Anteil betrug nämlich 36 % gegenüber 23 % auf der chirurgischen Abteilung.

3.5.1.3. Unterschiedliches Erregerspektrum bei Früh- und Neugeborenen, die an einer Sepsis oder Meningitis erkrankten

Bei den Neugeborenen waren 38 % aller Keime grampositiv, bei den Frühgeborenen 30 %. Abbildung 7 (Seite 37) soll die Unterschiede im Keimspektrum von Früh- und Neugeborenen verdeutlichen.

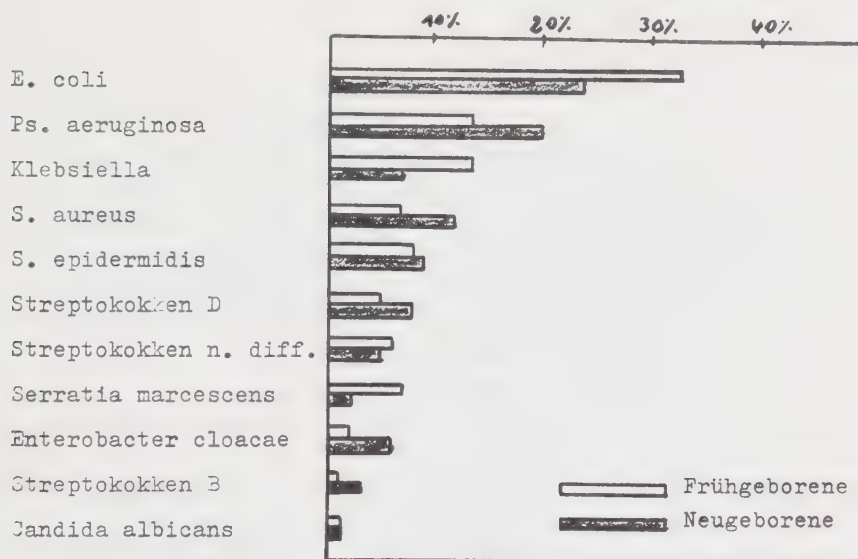
Tab. 12 : Erreger der bakteriellen Neugeborenensepsis und - meningitis in der Kinderchirurgie in den Jahren 1969 bis 1977

Erreger / Jahr	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	gesamt
<i>E. coli</i>	-	-	1	3	5	3	6	2	6	26
<i>Ps. aeruginosa</i>	-	-	3	2	11	4	2	2	1	25
<i>Klebsiella</i>	1	-	4	5	2	3	-	1	-	16
<i>S. aureus</i>	-	-	-	1	4	2	2	1	1	11
<i>S. epidermidis</i>	-	1	1	-	1	-	1	-	1	5
Streptokokken D	-	-	1	-	2	1	-	-	-	4
Strept. nicht dif.	-	-	-	1	2	-	-	-	-	3
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	1	2	-	-	1	1	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-	2	1	1	-	1	-	5
Streptokokken B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Streptokokken A	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
<i>Proteus morgani</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Streptokokken vergrünend	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumokokken	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	1	-	-	2	-	-	-	1	4
gesamt	1	2	10	15	33	16	11	9	11	108

Tab. 13 : Erreger der bakteriellen Neugeborenensepsis und - meningitis auf der pädiatrischen Abteilung in den Jahren 1969 bis 1977

Erreger / Jahr	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	gesamt
<i>E. coli</i>	8	12	3	2	7	5	8	2	4	51
<i>Ps. aeruginosa</i>	3	2	-	7	7	4	4	-	1	28
<i>Klebsiella</i>	-	2	-	7	8	-	-	-	-	17
<i>S. aureus</i>	-	2	2	3	3	3	1	1	-	15
<i>S. epidermidis</i>	1	1	-	3	8	2	2	1	-	18
Streptokokken D	-	-	-	4	1	1	2	1	2	11
Strept. nicht differenziert	-	-	-	-	5	1	2	-	2	10
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	1	6	-	-	-	-	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-	2	-	1	-	1	-	4
Streptokokken B	-	-	-	-	-	-	-	2	3	5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	-	-	1	1	-	-	-	-	3
Streptokokken A	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Proteus morgani</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Streptokokken vergrünend	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Pneumokokken	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Candida albicans</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
gesamt	15	21	5	31	46	17	19	3	12	174

Abb. 7 : Prozentuale Verteilung im Keimspektrum der
Neugeborenenensepsis und - meningitis bei Früh-
und Neugeborenen (1969 bis 1977)



Der Anteil von *E. coli* betrug bei den Frühgeborenen 33 , und bei den Neugeborenen 24 , . Ebenso war der Anteil von *Klebsiella* mit 14 , und von *Serratia marcescens* mit 7 , bei den Frühgeborenen höher als bei den Neugeborenen, deren Anteil bei nur 7 , bzw. 2 % lag.

Ps. aeruginosa dagegen wurde mit 20 % bei den Neugeborenen öfter notiert. Der Anteil bei den Frühgeborenen lag hier bei 14 , .

S. aureus wurde bei den termingerecht geborenen Kindern 7mal, *Enterobacter cloacae* 5 mal und die Strepto-

kokken der Gruppe D 5 mal öfter gezählt. Streptokokken der Gruppe B wurden 4 mal bei Neugeborenen und 1 mal bei Frühgeborenen isoliert.

3.5.2. Mischinfektionen

Bei den 21 beobachteten Mischinfektionen wurden 9 mal grampositive und gramnegative Keime zusammen aus dem abgenommenen Blut isoliert. 4 mal traten verschiedene grampositive Erreger gemeinsam auf. 8 mal fanden sich gleichzeitig verschiedene gramnegative Keime im Blut.

3.5.3. Erregerwechsel während der Therapie

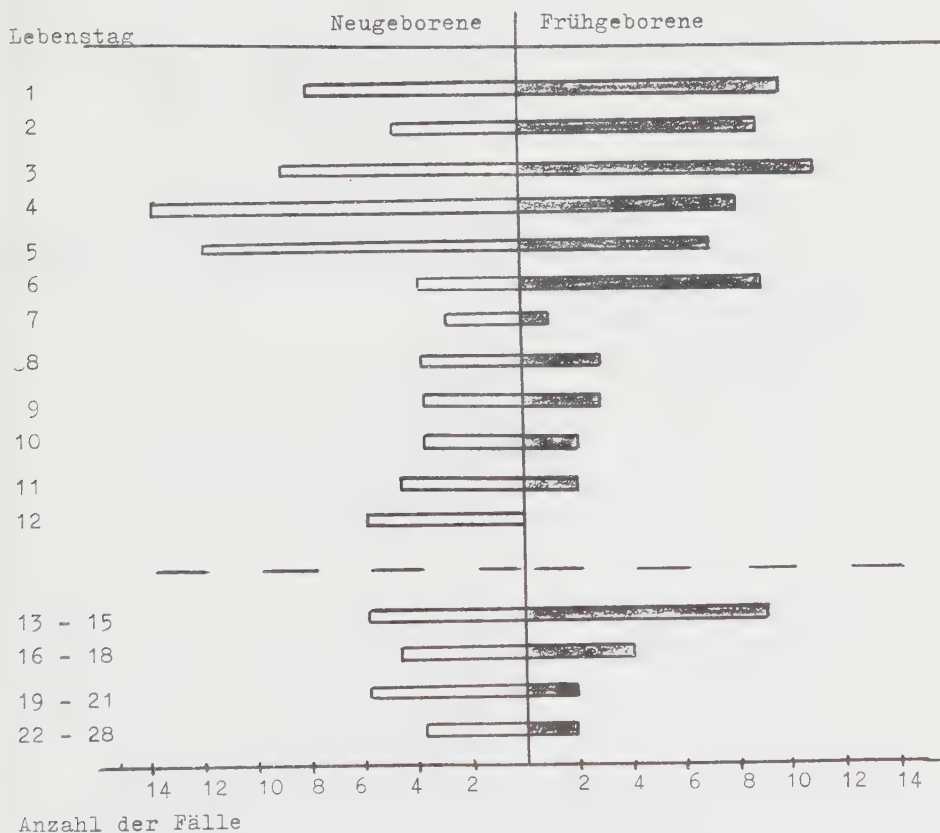
In den Fällen von Erregerwechsel unter der Therapie fiel auf, daß der am häufigsten isolierte Sekundärerreger *Ps. aeruginosa* war. Er fand sich 10 mal; dabei erschien er 6 mal nach behandelter *E. coli* - Sepsis und 3 mal nach Klebsiellasepsis.

Der Wechsel von grampositiven auf gramnegative Keime erfolgte 4 mal, während sich der Wechsel von gramnegativen Erregern auf andere gramnegative Keime 12 mal ereignete. 2 mal traten *Candida* - Infektionen nach einer Erstinfektion mit gramnegativen Bakterien auf.

3.5.4. Unterschiedlicher klinischer Manifestationszeitpunkt von Sepsis und Meningitis bei Früh- und Neugeborenen

Abbildung 8 (Seite 39) zeigt, daß sich Sepsis und

Abb. 3 : Unterschiedlicher Manifestationszeitpunkt
der Sepsis und Meningitis bei Früh- und Neu-
geborenen. (Tag der ersten positiven Blutkul-
tur bzw. Liquors als Krankheitsnachweis)



Meningitis bei den Neugeborenen vor allem in der ersten Lebenswoche manifestieren. Wieder ergab sich ein Unterschied zwischen den Frühgeborenen und den termingerecht geborenen Kindern.

Während bei den Neugeborenen die erste positive Blutkultur bzw. Liquor am häufigsten auf den 4. und 5. Lebenstag fiel, zeigte sich der Erreger bei den Frühgeborenen häufiger schon am 1. und 3. Lebenstag. Aber auch am 2., 4. und 6. Lebenstag konnten bei den Frühgeborenen noch jeweils 9, 8 bzw. 9 Erkrankungen festgestellt werden.

Das weitere Auftreten der Infektionen ist dann auf die nächsten 3 Lebenswochen ziemlich gleichmäßig verteilt. Bei den frühgeborenen Kindern läßt sich nochmals ein Erkrankungsgipfel zwischen dem 13. und 15. Lebenstag feststellen.

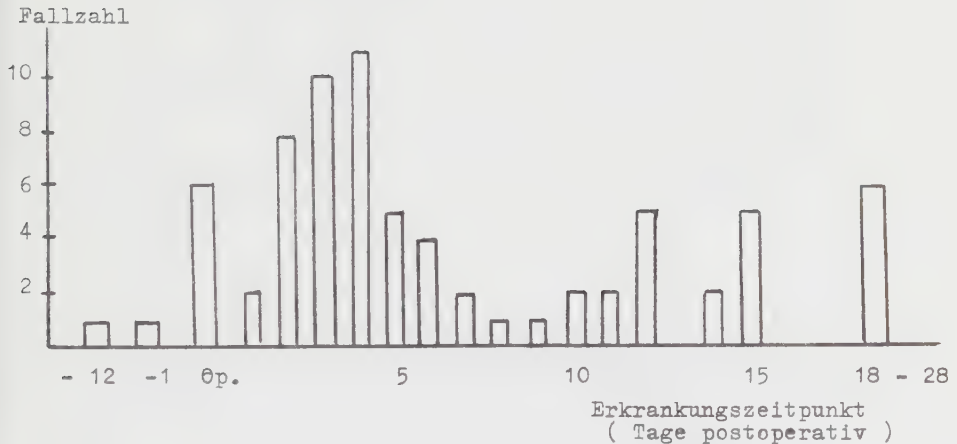
Vergleicht man die Kinder mit Sepsis und Meningitis mit denen, die nur an einer Sepsis erkrankt waren, so zeigt sich bei Sepsis und Meningitis ein gehäuftes Auftreten am 5. und 9. Lebenstag. Am 5. Tag konnten 5 Fälle und am 9. Tag 4 nachgewiesen werden. Sonst wurden bis zum 11. Tag konstant 2 Fälle gezählt.

3.5.5. Postoperativer Manifestationszeitpunkt der Sepsis und Meningitis im Neugeborenenalter

Interessant ist auch der Manifestationszeitpunkt der Infektionen nach einer Operation. Wenn man von den beiden Fällen absieht, die bereits vor der Operation an einer Infektion erkrankt waren, so zeigt sich eine Häufung der Erkrankung vom 2. bis 4. Tag postoperativ. (siehe Abbildung 9).

6 Patienten zeigten bereits am Tag der Operation postoperativ eine positive Blutkultur.

Abb. 9 : Postoperativer Manifestationszeitpunkt der Sepsis und Meningitis im Neugeborenenalter



Nach dem 8. postoperativen Tag nimmt die Erkrankungshäufigkeit wieder etwas zu.

3.5.6. Beziehung zwischen einem bestimmten Erreger und dem Erkrankungstag

Entscheidend für die Prognose ist nicht nur der Erregernachweis durch eine möglichst frühe Blut- oder Liquoruntersuchung, sondern auch eine schnelle und dem zu erwartenden Erreger gerechte Therapie. Diese sogenannte Primärbehandlung bei unbekanntem Erreger kann umso erfolgreicher sein, umso bekannter und begrenzter das zu erwartende Erregerspektrum ist. Um dieser Tat-

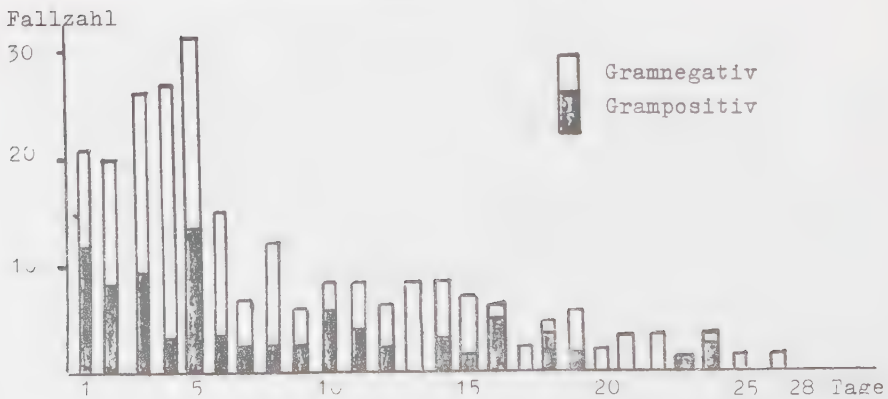
sache Rechnung zu tragen, wurde versucht in unserer Untersuchung eine Beziehung zwischen dem Erkrankungs- tag (Tag der ersten positiven Blutkultur als sicherem Erkrankungs- nachweis) und einem bestimmten Erreger her- zustellen. wie zu zeigen ist, scheiterte dieser Versuch an der begrenzten Fallzahl.

Am Beispiel Klebsiella war zu zeigen, daß dieser Keim in den 9 untersuchten Jahren nie vor dem 3. Lebens- tag zu einer Sepsis geführt hatte.

E. coli trat in der ersten Lebenswoche öfter auf als in den folgenden 3 Lebenswochen. Am 1. und 2. Lebenstag wurde E. coli 7 mal und am 3. Tag 8 mal als Sepsiserreger gefunden. Am häufigsten jedoch trat E. coli am 4. Tag (10 mal) auf. Nach der ersten Lebenswoche war E. coli relativ konstant wie auch andere Erreger zu finden.

Abbildung 10 zeigt das Verhältnis von grampositiven Erregern zu gramnegativen Keimen an den verschiedenen Erkrankungs- tagen. Der Anteil der grampositiven und gram- negativen Bakterien schwankt an den einzelnen Tagen im gleichen Verhältnis. Eine besondere Häufung gram- positiver Sepsisfälle war nur am 10., 16., und 18. Er- krankungstag festzustellen, ohne allerdings vom Anteil der gramnegativen Erreger statistisch signifikant un- terschiedlich zu sein.

Abb. 10 : Verteilung der Sepsisfälle durch grampositive und gramnegative Keime an den verschiedenen Erkrankungs- tagen (n = 225)



3.5.7. Antibakterielle Resistenzverteilung

Für die optimale Sepsisbehandlung des Einzelfalles muß die Resistenz der Keime gegenüber den verschiedenen Antibiotika und Chemotherapeutika bestimmt werden. Diese Resistenzteste werden an dieser Klinik mit Hilfe des Plättchenhemmtests und der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration durchgeführt. Als minimale Hemmkonzentration gilt die niedrigste Konzentration, die für das bloße Auge keine Vermehrung erkennen läßt.

Die Erreger wurden mit Hilfe des Plättchentests gegen die jeweils relevanten Antibiotika getestet. Daraus wurden in unserer Untersuchung die sechs häufigsten Sepsiserreger und die Medikamente ausgewählt, die am häufigsten zur Primärbehandlung verwandt wurden.

Es handelt sich hierbei um die gramnegativen Keime *E. coli*, *Ps. aeruginosa* und *Klebsiella* und die dabei häufig getesteten Chemotherapeutika Ampicillin, Cephalotin, Chloramphenicol, Colistin und Gentamicin. In späteren Jahren kamen noch die neueren Aminoglykosidantibiotika Amikacin, Sisomicin und Tobramycin sowie die Cephalosporine Cefuroxim und Cefamandol hinzu.

Unter den grampositiven Erregern waren *S. aureus*, *S. epidermidis* und Streptokokken der Gruppe D am häufigsten vorkommenden Sepsiserreger. Die getesteten Chemotherapeutika waren hier Penicillin G 1 E, Penicillin G 10 E, Ampicillin, Cloxacillin, Carbenicillin, Cephalotin und Chloramphenicol.

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, waren die *E. coli*-keime gegen Colistin, Gentamicin, Sisomicin und Tobramycin jeweils zu 100 % empfindlich.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei Colistin die Plättchenkonzentration von 100, auf 10, gesenkt wurde und bei Gentamicin von 30, auf 10, .

Tab. 14 : Resistenzverhalten von E. coli, Ps. aeruginosa und Klebsiella aus Neugeborenenesepsis isolaten getestet mit dem Plättchenhemmtest (getestet / empfindlich / Empfindlichkeit in Prozent)

	E. coli	Ps. aeruginosa	Klebsiella
Ampicillin 10 _f (1969 - 1977)	65 / 46 / 71 %	40 / 0 / 0 %	30 / 0 / 0 %
Carbenicillin 25 _f (1969 - 1973)	33 / 23 / 70 %	25 / 6 / 24 %	26 / 0 / 0 %
Carbenicillin 100 _j (ab 1974)	35 / 28 / 80 %	13 / 9 / 69 %	4 / 1 / 25 %
Cephalexin 8 _j (1969 - 1974)	31 / 20 / 65 %	25 / 0 / 0 %	25 / 5 / 20 %
Cephalotin 15 _f (1969 - 1974)	41 / 32 / 78 %	31 / 0 / 0 %	29 / 6 / 21 %
Cephalotin 30 _j (ab 1975)	26 / 21 / 81 %	8 / 1 / 13 %	1 / 1 /
Colistin 100 _f (1969 - 1975)	55 / 55 / 100 %	36 / 36 / 100 %	28 / 24 / 86 %
Colistin 10 _f (ab 1976)	14 / 14 / 100 %	3 / 3 / 100 %	1 / 1 /
Chloramphenicol 30 _f (1969 - 1977)	67 / 62 / 93 %	40 / 10 / 25 %	30 / 13 / 43 %
Gentamicin 30 _f (1969 - 1972)	17 / 17 / 100 %	5 / 3 / 60 %	5 / 5 / 100 %
Gentamicin 10 _f (ab 1972)	29 / 29 / 100 %	27 / 27 / 100 %	23 / 17 / 74 %
Sisomicin (ab 1974)	20 / 20 / 100 %	5 / 5 / 100 %	3 / 3 / 100 %
Tobramicin (ab 1972)	37 / 37 / 100 %	28 / 27 / 96 %	24 / 16 / 67 %

Die Wirksamkeit der beiden Medikamente blieb in vitro jedoch unverändert erhalten. Im Gegensatz dazu steht eine Konzentrationserhöhung bei Cephalotin von 15 auf 30 μ . Die in vitro - Wirksamkeit stieg jedoch nicht an. Sie blieb zwischen 78 % (15 μ) und 80 % (30 μ). Bei Carbenicillin führte eine Konzentrationssteigerung von 25 μ auf 100 μ zu einer Steigerung der Wirksamkeit um rund 10 % . Von 67 getesteten E. coli Bakterien gegen Chloramphenicol zeigten sich 62 empfindlich.

Wesentlich resistenter als E. coli erwiesen sich Ps. aeruginosa und Klebsiella. Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin und Cephalotin waren gegen diese Erreger weniger wirksam als gegen E. coli.

Einige Unterschiede im Verhalten von Ps. aeruginosa und Klebsiella gegen die verschiedenen Therapeutika sollen nun aufgeführt werden.

Gegen Ampicillin waren beide Bakterienarten resistent. Fast ebenso resistent war Klebsiella gegenüber Carbenicillin, während Ps. aeruginosa empfindlich reagierte (24 %). Vor allem eine Steigerung der Testplättchenkonzentration von 25 μ auf 100 μ erhöhte die in vitro-Wirksamkeit um rund 40 % .

Dagegen blieb Ps. aeruginosa gegen Cephalotin und Cephalotin resistent, während sich Klebsiellen empfindlich zeigten. Wie bei E. coli erscheinen die Aminoglykoside als die Mittel der Wahl.

Wie oben schon erwähnt, wurden für einige gramnegative Keime auch die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bestimmt. Da nur für Klebsiellen eine genügend große Erregerzahl geprüft wurde, sind hier nur diese Keime berücksichtigt worden. Die MHK wurde für Amikacin, Gentamicin, Sisomicin und Tobramicin bestimmt. Die Empfindlichkeitsgrenze liegt für Amikacin bei etwa 10 μ / ml, Für die anderen aufgeführten Medikamente liegt der Wirksamkeitsspiegel unter 5 μ / ml. Die Bakterien, für deren Wachstumshemmung höhere Konzentrationen erforderlich

sind, müssen als resistent angesehen werden. Tabelle 15 zeigt die gefundenen Werte bei Klebsiellen in den Jahren 1972 bis 1974 an unserer Klinik. Das sind die Jahre, in denen sich die bereits erwähnte R - Faktor bedingte Epidemie ereignete. Berücksichtigt sind die Sepsis - und Meningitiserreger, die bei den erkrankten Neugeborenen isoliert wurden.

Tab. 15 : MHK (μ / ml) von 11 Klebsiellenstämmen aus Neugeborenenensepsis - Erregerisolaten gegenüber von Amikacin, Gentamicin, Sisomicin und Tobramicin (1972 - 1974)

	Amikacin	Gentamicin	Sisomicin	Tobramicin
	<10 μ	< 5 μ	< 5 μ	< 5 μ
1972	1,17 μ 9 μ 6 μ	0,585 μ 9 μ 9 μ	0,390 μ 6 μ 2 μ	0,585 μ 12,5 μ 12,5 μ
1973	1,2 μ 0,6 μ 4,7 μ 1,6 μ 1,1 μ 1,6 μ	12,5 μ 0,3 μ 0,6 μ 12,5 μ 0,6 μ 12,5 μ	6,25 μ 4,7 μ 0,6 μ 0,4 μ 0,3 μ 4,7 μ	12,5 μ 1,0 μ 0,8 μ 18,75 μ 0,6 μ 12,5 μ
1974	1,6 μ 0,8 μ	0,6 μ 0,3 μ	0,4 μ 0,2 μ	0,8 μ 0,3 μ

Tab. 16 : In - vitro Empfindlichkeit von *S. aureus*, *S. epidermidis* und Streptokokken der Gruppe D aus Neugeborenen Sepsis - Erregerisolaten getestet mit dem Plättchenhemmtest. (getestet / empfindlich / Empfindlichkeit in Prozent)

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Streptokokken D
Penicillin G 1 E (1969 - 1977)	16 / 3 / 19 %	15 / 2 / 13 %	2 / 1 / 50 %
Penicillin G 10 E (1969 - 1977)	19 / 11 / 58 %	16 / 12 / 75 %	10 / 10 / 100 %
Cloxacillin 10 ✓ (1970 - 1974)	14 / 13 / 93 %	10 / 9 / 90 %	8 / 5 / 63 %
Cloxacillin 1 ✓ (1975 - 1977)	5 / 5 / 100 %	4 / 4 / 100 %	3 / 1 / 33 %
Carbenicillin 25 ✓ (1970 - 1973)	10 / 7 / 70 %	9 / 8 / 88 %	7 / 7 / 100 %
Carbenicillin 100 ✓ (1974 - 1977)	9 / 9 / 100 %	7 / 7 / 100 %	5 / 5 / 100 %
Cephalotin 15 ✓ (1970 - 1974)	12 / 12 / 100 %	11 / 11 / 100 %	8 / 8 / 100 %
Cephalotin 30 ✓ (1975 - 1977)	5 / 5 / 100 %	5 / 5 / 100 %	3 / 2 / 67 %
Chloramphenicol 30 ✓ (1969 - 1977)	20 / 20 / 100 %	16 / 15 / 94 %	12 / 10 / 83 %
Gentamicin 30 ✓ (1970 - 1971)	3 / 3 / 100 %	1 / 1	1 / 1
Gentamicin 10 ✓ (ab 1972)	14 / 14 / 100 %	13 / 13 / 100 %	7 / 5 / 71 %
Tobramycin 10 ✓ (ab 1972)	11 / 10 / 91 %	10 / 7 / 70 %	7 / 4 / 57 %

Tabelle 16 zeigt die mit dem Plättchentest geprüfte in vitro - Empfindlichkeit von den 3 häufigsten grampositiven Sepsiserregern. Die Erreger erwiesen sich gegen alle angewandten und getesteten Chemotherapeutika als gut empfindlich. Eine Ausnahme bildet hier das Penicillin G 1 E, das als zu schwach erscheint, um es bei einer Sepsis oder Meningitis ausreichend zuverlässig einsetzen zu können. Denn bei *S. aureus* zeigten sich von 16 Erregern nur 3, bei *S. epidermidis* von 15 Bakterien nur 2 und bei Streptokokken der Gruppe I nur einer von dreien empfindlich.

Weniger resistente Keime fanden sich dagegen bei Penicillin G 10 E. Die getesteten Streptokokken der Gruppe D erwiesen sich alle als empfindlich. Bei *S. aureus* waren 11 von 19 und bei *S. epidermidis* 12 von 16 isolierten Keimen.

Wirksamer als Penicillin G sind die ebenfalls aus der Gruppe der Penicilline stammenden Medikamente gewesen; das penicillinasefeste Cloxacillin und das auch gegen einige gramnegative Erreger gut wirksame Carbenicillin.

Selbst eine Senkung der in vitro Konzentration von Cloxacillin von 10, auf 1 μ / ml beeinträchtigte die Wirkung nicht. Bei einer Konzentration von 1 μ / ml zeigten sich *S. aureus* und *S. epidermidis* als voll empfindlich. 1970 bis 1974 waren jeweils nur einer von 14 getesteten *S. aureus* bzw. 10 getesteten *S. epidermidis* - Stämmen resistent.

Die bei den gramnegativen Erregern beobachtete in vitro Wirkungssteigerung bei einer Konzentrationserhöhung von Jarbenicillin von 25 μ / ml auf 100 μ / ml war auch hier zu bemerken. Denn während in den drei Jahren von 1970 - 1973 bei *S. aureus* und bei *S. epidermidis* noch ein resistenter Keim zu finden waren, konnten in den Jahren 1974 - 1977 keine resistenten Erreger mehr festgestellt werden.

Auch die Wirksamkeit von Colistin blieb über die Jahre erhalten, obwohl hier die Testkonzentration auf ein Zehntel der Ausgangskonzentration gesenkt wurde.

Die Aminoglykoside Tobramicin und Gentamicin sind auch bei grampositiven Erregern gut wirksam. Gegen Gentamicin waren zwei Streptokokkenstämme der Gruppe D resistent, alle anderen Keime waren empfindlich.

Da in den Jahren 1976 und 1977 ein bisher in unserer Klinik nicht isolierter Keim plötzlich als relevanter Sepsiserreger auftrat, nämlich die Streptokokken der Gruppe B, erscheint es notwendig, auch diesen Erreger auf seine in vitro Empfindlichkeit gegenüber einigen Antibiotika zu prüfen.

Von den beiden 1976 isolierten Streptokokkenstämmen der Gruppe B zeigte sich der eine gegen Tobramicin und Gentamicin resistent, während der andere gegen alle getesteten Antibiotika empfindlich war. Auch die 3 1977 isolierten Streptokokkenstämme der Gruppe B erwiesen sich resistenter als die anderen grampositiven Keime. Sie waren nämlich resistent oder nur fraglich empfindlich gegen Cloxacillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin, Lincomycin, Co-Trimoxazol und auch Tobramicin, Sisomicin, Amikacin.

Ein prinzipieller Unterschied in der Erregerresistenz zwischen den in der Chirurgie und auf den pädiatrischen Abteilungen isolierten Keimen war nicht festzustellen.

3.6. Therapie und Behandlungsergebnisse

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei einer Sepsis und / oder Meningitis ist die rechtzeitige Anwendung von genügend hochdosierten und ausreichend lang

gegebenen Antibiotika und Chemotherapeutika, die zudem den Krankheitserreger erreichen. Außer der Chemotherapie wurden in dieser Arbeit die Einflüsse der Austauschtransfusion berücksichtigt. Aus der Betrachtung ausgeklammert wurden alle weiteren spezifischen oder unspezifischen Maßnahmen, wie z. B. Beatmung, Infusion, Azidoseausgleich, Elektrolytausgleich u. s. w.

In 25 Fällen einer Neugeborenenensepsis wurden keine Chemotherapeutika verwendet. Alle 25 Kinder verstarben an der Infektion. Das Krankheitsbild hatte sich so schnell verschlechtert, daß mit der Chemotherapie nicht mehr begonnen werden konnte.

Bei 200 Patienten erfolgte eine Therapie mit Chemotherapeutika, hiervon verstarben 107 Kinder, das entspricht 54 % .

In 38 Fällen wurde zusätzlich zur Chemotherapie auch eine Austauschtransfusion durchgeführt. Unter dieser Therapie überlebten 24 Kinder ihre schwere Krankheit, das entspricht 63 % . Dies ist ein höherer Anteil, als bei den Fällen, in denen keine Austauschtransfusion durchgeführt worden war.

3.6.1. Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit zum Beginn und zur Dauer der Chemotherapie

Im folgenden sollen einige weitere wichtige Punkte, die die Therapie betreffen, zur Diskussion gestellt werden, nämlich der Ausgang der Neugeborenenensepsis in Bezug zu Therapiebeginn und Therapiedauer.

Von den 200 Neugeborenenensepsisfällen, die mit Chemotherapie behandelt wurden, hatten bereits 62 (31 %) zum Zeitpunkt der ersten Blutkultur Antibiotika erhalten, davon verstarben 42 (70 %). Bei den 138 (69 %) Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Blutkultur noch

keine Chemotherapie erhielten, verstarben dagegen nur 53 (38 %).

Lag der Therapiebeginn mindestens einen Tag oder früher vor der ersten Blutentnahme für die bakteriologische Diagnostik, so überlebten nur 8 von 40 Kinder.

Unter diese Rubrik muß man auch jene Fälle zählen, bei denen eine sogenannte " Chemoprophylaxe durchgeführt worden war. Es wurden präoperativ Chemotherapeutika gegeben, bevor ein Erreger oder klinische Infektionszeichen nachzuweisen waren. Von 9 solcher Kinder, bei denen später trotzdem eine Sepsis auftrat, verstarben 7. Dieses Vorgehen wurde nach kurzer Zeit wieder aufgegeben.

Erfolgte der Therapiebeginn kurz nach der ersten diagnostischen Blutkulturentnahme, d. h. am Tag der Entnahme und danach, so überlebten von 160 Kindern 98 (61 %).

Abbildung 11 soll den Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Therapiedauer verdeutlichen.

Abb. 11 : Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Therapieerfolg bei 225 Fällen von Neugeborenen-sepsis-



Dauerte die Chemotherapie - aus welchen Gründen auch immer - nur ein bis zwei Tage, so verstarben alle Kinder. Erst wenn die Chemotherapie 10 Tage und länger anhielt, wurde die Mehrzahl der Patienten gerettet. Von den länger als 21 Tage behandelten Kindern überlebten fast alle.

An dieser Stelle wäre darauf hinzuweisen, daß die Behandlung der Sepsisfälle mit Meningitis oft länger als 20 - 30 Tage dauerte. Zu den überlebenden Kindern wurden auch die 8 Patienten gezählt, die später im Säuglingsalter an den Folgen einer chronischen Meningitis verstarben.

3.6.2. " Blinde " Erstbehandlung mit Aminoglykosiden, Cephalosporinen, Penicillinen und Colistin

Die Erfahrungen in der Behandlung der Neugeboreneninfektionen, sowie die Kenntnisse der Resistenzsituation und des zu erwartenden Keimspektrums führten zu gewissen Therapieschemata für die " blinde " Erstbehandlung. Tabelle 17 (Seite 53) zeigt die Kombinationen, die bei der Blindtherapie verwendet wurden, sowie die Behandlungserfolge.

Nicht erfaßt wurde hier eine Therapieänderung, die auf Grund der Resistenztestergebnisse vorgenommen worden war; dieser Fragestellung wird später (Seite 55) nachgegangen.

Grundsätzlich wurden Kombinationen der folgenden Antibiotikagruppen eingesetzt : Aminoglykoside, Cephalosporine, Penicilline und früher Colistin.

Von 1969 bis 1972 wurde als Aminoglykosid ausschließlich Gentamicin, als Cephalosporin Cephalotin und als Penicillin hauptsächlich Carbenicillin und Potocillin² (= Ampicillin + Oxacillin) verwendet.

Ab 1972 kamen zu Gentamicin noch Tobramycin und ab

Tab. 17 : Antibiotikakombinationen in der " blinden " Initialtherapie bei 200 Neugeborenen Sepsis und - meningitisfällen. 1969 bis 1977 (Anzahl der behandelten Kinder / Anzahl der überlebenden Patienten / Anzahl der Überlebenden in Prozent)

Colistin	1	/	-	/	- %
Cephalosporin	9	/	5	/	56 %
Cephalosporin + Colistin	20	/	7	/	35 %
Cephalosporin + Chloramphenicol	1	/	1	/	
Cephalosporin + Chloramphenicol + Colistin	1	/	1	/	
Penicillin	7	/	4	/	57 %
Penicillin + Colistin	5	/	3	/	60 %
Penicillin + Chloramphenicol	1	/	1	/	
Aminoglykosid	9	/	3	/	33 %
Aminoglykosid + Cephalosporin	71	/	39	/	55 %
Aminoglykosid + Penicillin	54	/	25	/	46 %
Aminoglykosid + Chloramphenicol	2	/	1	/	
Aminoglykosid + Colistin	1	/	1	/	
Aminoglykosid + Cephalosporin + Penicillin	8	/	8	/	100 %
Aminoglykosid + Chloramphenicol + Penicillin	4	/	2	/	50 %
Aminoglykosid + Penicillin + Colistin	3	/	2	/	67 %
Aminoglykosid + Cephalosporin + Chloramphenicol	1	/	1	/	
Aminoglykosid + Chloramphenicol + Colistin	1	/	1	/	
Aminoglykosid + Cephalosporin + Penicillin + Chloramphenicol	1	/	1	/	

1974 Sisomicin hinzu. Ab 1975 wurde das Gentamicin nach und nach durch die beiden erwähnten Aminoglykoside und Amikacin ersetzt, so daß ab 1977 fast ausschließlich Amikacin und Tobramicin zur Verwendung kamen.

Cephalotin wurde bis 1977 als wichtigstes Cephalosporin beibehalten. 1972 und 1973 kam Cefazolin hinzu. Ab 1977 wurde das große Resistenzlücken aufweisende Cephalotin durch Cefuroxim und Cefamandol ersetzt.

Colistin wurde ab 1971 nach und nach vor allem wegen seiner Nephro - und Neurotoxizität verlassen.

Bei den Penicillinen wurde die Anwendung von Carbenicillin stark eingeschränkt.

Am häufigsten wurden die folgenden 3 Kombinationen verwendet (siehe Tabelle 17, Seite 53) :

Aminoglykosid + Cephalosporin 71 mal
Aminoglykosid + Penicillin 54mal
und Cephalosporin + Colistin 20 mal

Von den 71 Kindern, die mit Aminoglykosiden und Cephalosporinen behandelt worden waren, überlebten 39; das entspricht 55 % .

Bei 54 Neugeborenen wurde ein Aminoglykosid mit Penicillin kombiniert gegeben. 25 so behandelte Kinder blieben am Leben.

20 mal wurde die Erstbehandlung mit einem Cephalosporin (in diesem Fall Cephalotin) und Colistin durchgeführt. Nur 7 Kinder, das entspricht 35 % , konnten die Sepsis überleben.

1976 und 1977 wurde zur " blinden " Erstbehandlung eine 3 - er Kombination bestehend aus einem Aminoglykosid (Amikacin), Cephalosporin (Cefamandol) und Penicillin angewandt. Von den 8 so behandelten Kindern blie-

ben alle am Leben.

3.6.3. In Vitro Resistenzverhalten gegenüber der " blinden " Primärtherapie

Um die Frage nach der Wirksamkeit der oben aufgeführten Antibiotikakombinationen zu beantworten, wurde die Empfindlichkeit der Erreger auf die blinde Primärtherapie nachgeprüft.

Nur bei 119 (60 %) von 200 Fällen wurde die Wirksamkeit beider in der Primärtherapie verwandter Antibiotika durch den Plättchenhemmtest nachgewiesen, so daß eine Aussage über das eigentlich wirksame Medikament getroffen werden konnte. Das Ergebnis wurde zum besseren Verständnis in zwei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 18).

In der ersten Gruppe, zu der 65 (55 %) von 119 Fällen gerechnet wurden, erwiesen sich beide Antibiotika als wirksam. Zu der zweiten Gruppe zählten die Antibiotikakombinationen, bei denen sich nachträglich nur ein Medikament als wirksam erwies. 54 (45 %) von 119 Fällen müssen zu dieser Gruppe gerechnet werden.

Wenn beide Chemotherapeutika wirksam waren, starben nur 31 % der behandelten Kinder; d.h., daß in Gruppe I 20 Neugeborene verstarben.

In Gruppe 2 starben 33 Neugeborene, das entspricht 61 %.

Tabelle 18 zeigt die Antibiotikakombinationen, die in diesen 119 Fällen am häufigsten verwendet wurden.

Der Vergleich beider Gruppen beweist deutlich die größere Überlebenschance der Neugeborenen, bei denen schon in der Primärtherapie beide verabreichten Anti-

Tab. 18 : In vitro Resistenzverhalten gegenüber der " blinden " Primärtherapie in 96 Fällen von bakterieller Neugeborenensepsis
(Anzahl der Behandelten / Zahl der lebenden Kinder / Anzahl der Lebenden in Prozent)

Gruppe I (beide Antibiotika wirksam)	Gruppe II (nur ein Antibiotikum wirksam)
Gentamicin + Carbenicillin 14 / 10 / 71 %	Gentamicin + Carbenicillin 27 / 9 / 33 %
Gentamicin + Cephalotin 25 / 13 / 52 %	Gentamicin + Cephalotin 10 / 4 / 40 %
Tobramicin + Cephalotin 10 / 8 / 80 %	Colistin + Cephalotin 10 / 4 / 40 %

biotika wirksam waren.

In der Kombination Gentamicin + Carbenicillin war in 25 Fällen Gentamicin das allein wirksame Chemotherapeutikum und nur 2 mal das Carbenicillin.

Wurde die Therapie mit Gentamicin und Cephalotin begonnen, so war auch hier das wirksamere Mittel das Gentamicin, denn von den 10 Erregern waren 8 gegenüber Gentamicin empfindlich.

In der Kombination mit Colistin erwies sich das Colistin immer als wirksam, während das Cephalotin in keinem Fall wirksam war.

3.6.4. Behandlungsergebnisse unter Berücksichtigung der Resistenzprüfung

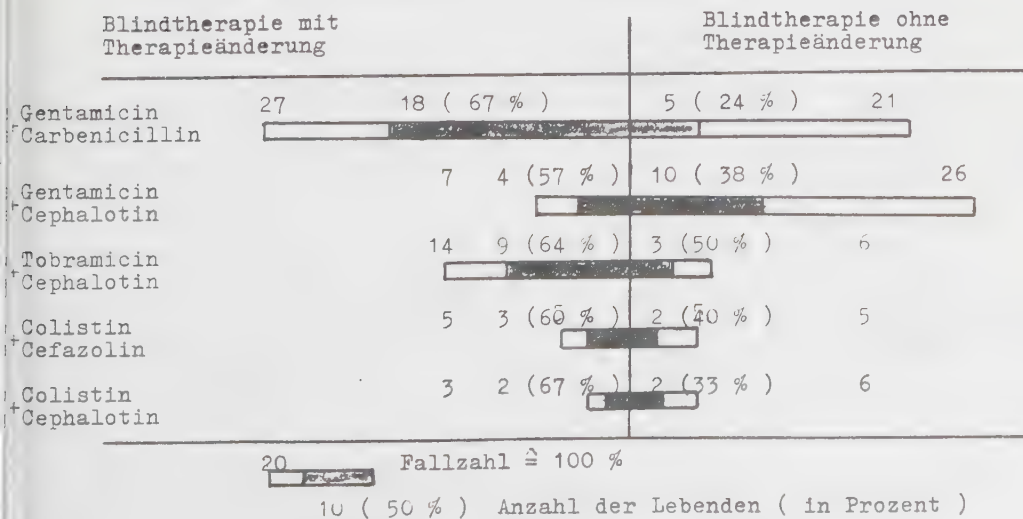
Als weiterführende Frage interessierte uns, ob es Unterschiede im Ausgang der Erkrankung geben würde, sobald nach Bekanntwerden der Resistenzprüfung die "blinde" Primärbehandlung geändert würde.

In 80 Fällen scheiterte der Versuch an der geringen Anzahl der vergleichbaren Fälle.

Bei 120 Fällen konnte eine Gruppe unterschieden werden, bei der nach Kenntnis der Resistenzprüfung die Therapie geändert wurde, und eine zweite, bei der die Primärtherapie beibehalten wurde. Zur ersten Gruppe zählten 56 Patienten, von denen 36 (64 %) die Infektion überlebten. In der zweiten Gruppe waren 64 Patienten, von denen nur 22 (34 %) überleben konnten.

Abbildung 12 zeigt eine genaue Aufschlüsselung der "blinden" Erstbehandlung mit und ohne Änderung der Therapie nach dem Ergebnis der Resistenztestung.

Abb. 12 : Behandlungsergebnis unter Berücksichtigung der Therapieänderung nach Kenntnis des Resistenztests bei 120 Fällen von Neugeborenensepsis



Gentamicin+ Carbenicillin wurde 48 mal zur primären Therapie verwendet. Dabei wurde die Therapie nach dem Resistenztest in 27 Fällen umgestellt. Es überlebten 18 (67 %) so behandelte Kinder.

In 21 Fällen wurde die Therapie unverändert beibehalten. Nur 5 (24 %) Patienten blieben am Leben.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei den anderen Antibiotikakombinationen (siehe Abbildung 12, Seite 57).

3.6.5. Unterschiede in der Behandlung der Neugeborenenmeningitis

Wenn bei den Patienten eine Meningitis rechtzeitig festgestellt oder vermutet worden war, so wurde in der Initialbehandlung die zweier - Kombination durch Chloramphenicol, Colistin oder Totocillin[®] ergänzt. Die Behandlungsdauer war bei einer Meningitis durchschnittlich 10 bis 20 Tage länger als bei einer Sepsis ohne Meningitis. Zusätzlich sind bei Meningitisfällen Chemotherapeutika auch intrathekal appliziert worden. Bei den intrathekal verwendeten Chemotherapeutika handelte es sich vor allem um Gentamicin, seltener um Streptomycin.

In 5 von 7 isolierten Meningitisfällen erhielten die Kinder Chemotherapeutika intrathekal appliziert, in 3 Fällen erfolgte eine wiederholte Gabe. So blieben von diesen 5 Patienten 4 am Leben. 2 mal erfolgte eine Therapie ohne zusätzliche intrathekale Antibiotikagabe; hier überlebte nur 1 Kind.

Bei 34 Fällen von Sepsis mit Meningitis wurde 18 mal, davon 12 mal wiederholt, intrathekal therapiert. Es überlebten 12 Patienten (67 %). 16 Patienten wurden nicht zusätzlich intrathekal behandelt; hier überlebten nur 6 Patienten (38 %).

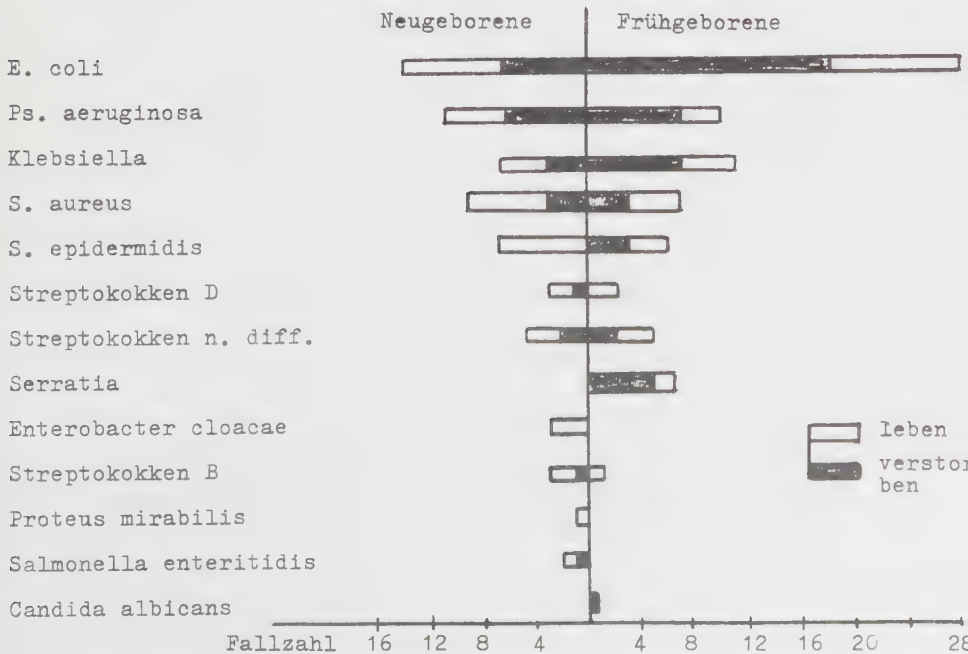
3.7. Letalität in Korrelation zum Erregerspektrum

Die unterschiedliche Erregerverteilung bei Früh- und Neugeborenen wurde schon auf Seite 37 beschrieben. An dieser Stelle soll die Sterblichkeit in Korrelation zum Erregerspektrum dargestellt werden.

Abbildung 13 zeigt diesen Zusammenhang für die Sepsis. Während bei 14 Neugeborenen mit einer *E. coli*-Sepsis 8 (57 %) überlebten, waren es bei den Frühgeborenen nur 10 von 28 (36 %).

Ein ähnliches Bild bietet die Klebsiellasepsis : von den 7 Neugeborenen überlebten 4 (57 %), von den 11 frühgeborenen Kindern waren es nur 4 (36 %).

Abb. 13 : Erregerspektrum und Sterblichkeit bei Neugeborenen- und Frühgeborenen-Sepsis



Die gleiche Überlebensrate zeigen Früh- und Neugeborene bei Sepsen mit Streptokokken, die im Labor nicht weiter differenziert werden konnten. Von jeweils 5 erkrankten Kindern überlebten 3.

3.8. Bakteriologische Auswertung und klinische Bedeutung der Ohrenabstriche

Da Sepsis und Meningitis bei den Neugeborenen einen sehr schweren Verlauf nehmen und auf Grund der vieldeutigen Symptomatik schwer zu erkennen sind, wurde nach einer Möglichkeit gesucht eine intrauterine Infektion möglichst frühzeitig nachzuweisen. Hierzu wurden Ohrenabstriche der Neugeborenen bakteriologisch untersucht in der Vorstellung, daß Bakterien, die sich im äußeren Gehörgang des Neugeborenen befinden, auch schon andere Eintrittspforten gefunden und das Kind infiziert haben könnten. Außerdem beweisen sie, daß das Kind intrauterin oder aber auf dem Geburtsweg Kontakt mit einem bakteriell infiziertem Milieu gehabt hatte.

Anfangs wurden nur Abstriche von einem Gehörgang genommen. Später glaubte man die Infektion sicherer nachweisen zu können, wenn man in beiden Gehörgängen Bakterien feststellte.

So wurden bis 1974 nur vereinzelt Ohrenabstriche bakteriologisch untersucht. Ab 1974 geschah dies routinemäßig und ab 1975 getrennt für das rechte und das linke Ohr.

Von 1969 bis 1977 wurden insgesamt 860 Ohrenabstriche abgenommen, von denen 548 (64 %) positiv waren (siehe Tabelle 19, Seite 61).

Bei diesen 548 positiven Kulturen wurden 740 Erreger isoliert. Den größten Anteil machten die gramposi-

Tab. 19 : Anzahl bakteriologisch untersuchter und positiver Ohrenabstriche bei Früh - und Neugeborenen in den Jahren 1969 - 1977

Jahr	Anzahl	Anzahl positiver Abstriche	Anzahl positiver Abstriche in Prozent
1969	0	0	0 %
1970	1	1	100 %
1971	10	6	60 %
1972	34	23	68 %
1973	14	10	71 %
1974	112	64	57 %
1975	205	126	62 %
1976	229	152	66 %
1977	255	166	65 %
gesamt	660	548	64 %

tiven Erreger mit 585 (79 %) aus. Der Anteil der gramnegativen Bakterien lag bei 129 (17 %), der von anderen bei 26 (4 %). Siehe Tabelle 20.

Tab. 20 : Anteil der grampositiven und gramnegativen Erreger bei 548 bakteriologisch positiven Ohrenabstrichen

Gesamtzahl der Erreger	740
grampositive Erreger	585 (79 %)
gramnegative Erreger	129 (17 %)
andere Erreger	26 (4 %)

Tab. 21 : Verteilung der 740 Erregerisolate von 548
bakteriologisch positiven Ohrenabstrichen

Grampositive Erreger	585 (100 %)
<i>S. epidermidis</i>	274 (47 %)
Streptokokken D	102 (17 %)
<i>S. aureus</i>	48 (8 %)
Streptokokken n. A	46 (8 %)
grampositive Stäbchen	38 (7 %)
grampositive Keime n. weiter diff.	18 (3 %)
grampositive Kokken	18 (3 %)
Streptokokken B	10 (2 %)
Streptokokken n. diff.	16 (3 %)
Staphylokokken	7 (1 %)
vergrünende Streptokokken	5 (1 %)
Streptokokken A	3 (1 %)
Gramnegative Erreger	129 (100 %)
<i>E. coli</i>	91 (71 %)
gramnegative Keime n. weiter diff.	15 (12 %)
<i>Ps. aeruginosa</i>	5 (4 %)
<i>Klebsiella</i>	5 (4 %)
<i>Proteus</i>	3 (2 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2 %)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (2 %)
<i>Neisseria</i> Gruppe	2 (2 %)
<i>Proteus morgagnii</i>	1 (1 %)
Andere Erreger	26 (100 %)
<i>Candida albicans</i>	5 (19 %)
<i>Sarcina</i>	5 (19 %)
Mischflora	5 (19 %)
gramvariable Kokken	4 (15 %)
gramlabile Stäbchen	2 (7 %)
Mikrokokken	2 (7 %)
aerobe Sporenbildner, polymorphe Stäbchen	
<i>Hämophilus influenzae</i>	je 1

Tabelle 21 zeigt, daß unter den grampositiven Erregern *S. epidermidis* mit 274 (47 %) Isolaten weitaus am häufigsten vorkommt. An zweiter Stelle standen die Streptokokken der Gruppe D. Der Anteil der anderen grampositiven Erreger liegt jeweils unter 10 %.

Bei den gramnegativen Keimen liegt *E. coli* mit 91 von 129 Isolaten weit an der Spitze.

Bei den 225 Sepsisfällen wurde nur 50 mal (22 %) auch ein Ohrenabstrich untersucht. 12 mal (24 %) blieb er steril. 38 mal (76 %) konnten Bakterien nachgewiesen werden, davon 16 mal (42 %) der gleiche Erreger wie im Blut. 22 mal war er verschieden.

Andererseits hatten von 548 Kindern mit positiven Ohrenabstrichen nur 38 (7 %) zugleich eine Sepsis. Bei den restlichen 510 Patienten blieb die Blutkultur steril.

4. Diskussion

Die schon erwähnten Schwierigkeiten in der Diagnosestellung der Sepsis und Meningitis im Neugeborenenalter, die auf der Tatsache beruhen, daß es keine typische Symptomatik gibt, erklären die unterschiedlichen und sehr weit gefaßten Angaben in der Literatur über die Häufigkeit und Sterblichkeit dieser beiden Infektionskrankheiten. Diese Tatsache hat sich während der Jahre bis heute nicht geändert..

4.1. Häufigkeit

So ist nach Angaben von Hunt und Moore (25) in 6 % der neonatalen Todesfälle die Ursache in einer Infektion zu sehen.

Gluck et al. (20) geben für die Sterblichkeit Zahlen für zwei Gruppen an. Sie unterschieden zwischen einer solchen, bei der die Sepsis innerhalb der ersten 48 Lebensstunden auftrat, und einer zweiten, bei der die Krankheit erst später zum Ausbruch kam. Für die erste Gruppe liegt die Mortalität bei 55 % und für die zweite bei 30 %.

Diese Zahlen sind nur auf die Neugeborenen bezogen, die von Geburt an in der Betreuung des Yale - New - Haven - Medical- Center standen. Die Sterblichkeit bei von außerhalb überwiesenen Kindern lag bei 44 %.

Gotoff und Behrmann (21) sprechen von einer Sepsishäufigkeit, die innerhalb der letzten 40 Jahre fast konstant zwischen 1 bis 500 Sepsisfällen auf 1 bis 1600 Lebendgeburten liegt. Nach diesen Autoren ist die Sterblichkeit, die laut Nyhan (34) vor 1937 ungefähr 90 % betrug, nach der Therapie mit Antibiotika auf 15 - 45 % gesunken.

Krugman (29) gibt die Häufigkeit mit 1 - 4 % aller Lebendgeburten an..

Belohradsky und Marget (2) geben die Häufigkeit mit etwa 2 % aller Neugeborenen an. In die acht ersten Lebenstage fallen 40 - 60 % der Sepsisfälle. In etwa 30 % der Fälle liegt zugleich eine Meningitis vor. Nach diesen Autoren liegt die Sterblichkeit zwischen 30 und 60 % .

Eine Meningitis alleine ist im Vergleich zur Sepsis sehr viel seltener. Dies zeigt die Häufigkeitsangabe, die mit 0,4 % aller Lebendgeborenen angegeben wird.

2, 3 .

Bei 4 % aller verstorbenen Neugeborenen wird bei der Obduktion eine eitrige Meningitis nachgewiesen. Die Letalität bei der Neugeborenenmeningitis ist mit 60 % angegeben (2).

Besonders hoch ist das Risiko an einer Meningitis zu erkranken bei den Kindern, die an angeborenen Miß-

bildungen des zentralen Nervensystems leiden.(1)

Die exakte Häufigkeit der Neugeborenensepsis und Neugeborenenmeningitis war bei unseren Untersuchungen nicht zu bestimmen, da nur positiven Blutkulturen nachgegangen wurde. Da aber die Sicherung der Diagnose durch den Keimnachweis im Blut, im Liquor oder anderem Punktionsmaterial nicht immer gelingt und so also auch Sepsis - und Meningitisfälle ohne positive Kultur vorkommen, war es unmöglich hierüber eine genaue Aussage zu treffen.

In einer Untersuchung von Diekman und Kotzur (10) fand sich in 27 % der Fälle eine Sepsis ohne Erregernachweis.

Erst ab 1975 liegen brauchbare Zahlen über Neugeborene, die auf der internen Intensivpflegestation behandelt worden sind, vor, da diese Station in der heutigen Form erst ab 1975 besteht (37), während hier vorher auch Säuglinge betreut worden waren. Von 1975 bis 1977 wurden 841 Kinder behandelt, von denen 71 Kinder verstorben sind. Bei 37 Kindern (4 %) wurde eine Sepsis festgestellt; daran gestorben sind 14 Kinder (38 %). In den Jahren 1969 - 1974 waren auf der internen Abteilung 115 Kinder an Sepsis erkrankt, von denen 58 (50 %) verstarben. Das günstige Ergebnis der letzten 3 Jahre ist sicherlich auch auf die Tatsache zurückzuführen, daß z.b. 1977 kein Kind an einer Sepsis verstarb.

Da Sepsis und Meningitis oft gemeinsam vorkommen und sich in Symptomatik und Therapie sehr ähnlich sind, wurden sie gemeinsam betrachtet. Nach Belohradsky und Marget (2) kommen Sepsis und Meningitis in etwa 30 % gemeinsam vor. Ähnliche Werte fanden sich auch bei dieser Untersuchung, in 33 % aller Sepsisfälle lag gleichzeitig eine Meningitis vor.

Von den 34 Kindern, die an Sepsis und Meningitis erkrankt waren, sind 22 (65 %) sofort oder an den Spätfolgen der Meningitis (zum Teil erst im Säuglingsalter) ver-

starben.

Leider wurde aber nur in 102 Sepsisfällen, das sind 45 % , nach einer Meningitis mit Hilfe einer Liquorpunktion gesucht. Da diese Krankheiten aber so häufig gemeinsam auftreten und sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben, sollte öfters eine Liquorpunktion mit der Frage nach einer Meningitis vorgenommen werden.

Eine Meningitis alleine wurde nur 7 mal diagnostiziert. 3 Patienten davon sind verstorben.

4.2. Ursachen für septische Allgemeininfektionen

Als Ursachen für septische Allgemeininfektionen bei reifen und unreifen Neugeborenen kommt eine Reihe von verschiedenen Faktoren in Betracht. Bei der Pathogenese der Sepsis und Meningitis trifft man auf ein kompliziertes Wechselspiel zwischen Neugeborenem und seiner Umwelt. Hierbei spielt die Virulenz des Erregers und die Abwehrlage des Neugeborenen die wichtigste Rolle.

Zunächst muß dabei an das Immunsystem des Neugeborenen gedacht werden. Nach allgemeiner Ansicht sind septische Allgemeininfektionen oft die Folge einer Unreife oder eines Defektzustandes des Immunsystems. Aber auch die insuffiziente Phagozytose-tätigkeit der Granulozyten trägt zur gesteigerten Infektionsanfälligkeit bei (2, 9, 15, 16, 24). Auch ärztliche Maßnahmen wie Beatmung, venöse und arterielle Katheter (41) können Voraussetzungen für schwere Allgemeininfektionen bilden. Das Neugeborene kann die Infektion intrauterin, transplazentar, transamniotisch oder auch subpartal erwerben. (5) Als Eintrittspforten kommen in Frage : Respirationstrakt, Nabel, Wunden, Haut und Schleimhäute.

4.3. Geschlechtsverteilung

Das Ergebnis unserer Untersuchungen, daß Knaben häufiger erkranken als Mädchen, findet sich in der Literatur bestätigt (2, 9,). Das männliche Geschlecht ist im Neugeborenenalter signifikant stärker Sepsis und Meningitis gefährdet. Bei Mädchen soll ein Gen auf einem X- Chromosom die Ig M Produktion kontrollieren und daher weisen Mädchen früh signifikant höhere Ig M Serumkonzentrationen auf (2, 9, 29,44).

Rhodes et. al. (36) fanden Serum Ig M Spiegel, die direkt mit der Zahl der X- Chromosomen korrelierten.

Ig M ist die erste humorale Antwort auf einen antigenen Reiz. Haider (22) schloß aus der Tatsache, daß ein Anstieg des Serum Ig M, der mit dem Beginn der Krankheit zusammenfällt und der nach einer effektiven Therapie wieder abfällt, ein Indikator für eine Infektionskrankheit ist.

Bei erhöhtem Ig M - Serumspiegel ($> 25 \text{ mg} / \%$ in den ersten fünf Lebenstagen) sind Antikörpertiter - Bestimmungen indiziert. (2).

Ferner wird bei neugeborenen Knaben eine relativ größere Labilität der leukozytären Glucose - 6 - Phosphatdehydrogenase gefunden, woraus eine verminderte intrazelluläre Bakterizidie resultiert (31).

Im Gegensatz zu den perinatalen Infektionen sind bei intrauterinen Infektionen Knaben und Mädchen gleich häufig betroffen (44). Siehe auch Tabelle 22 (Seite 68).

Unsere Unterlagen wurden auch auf Ig M Bestimmungen hin durchgesehen. Leider fanden sich zuwenig Angaben, als daß sie hätten verwendet werden können.

Tab. 22 : Häufigkeit von fetalen und neonatalen Infektionen in Beziehung auf das Geschlecht (44)

Anzahl der Kinder			Verhältnis
Infektion	Knaben	Mädchen	Knaben / Mädchen
Intrauterine Infektionen			
Syphilis	118	134	0,89
Tuberkulose	15	14	1,07
Toxoplasmose	118	103	1,14
Listeriose	26	37	0,70
Perinatale Sepsis			
gramnegative			
Organismen	82	34	2,41
grampositive			
Organismen	58	31	1,87
Perinatale Meningitis			
gramnegative			
Organismen	126	44	2,87
grampositive			
Organismen	45	39	1,15

Die Zahlen basieren auf einer zurückblickenden Studie der Literatur und der Fälle des John Hopkin Hospitals.

4.4. Vorzeitiger Blasensprung und Fruchtwasserveränderungen

Ein weiterer Parameter, der auf laborchemischem Weg bestimmt werden kann, ist das C - reaktive Protein. Auch hier fanden sich nicht genügend Werte um eine Aussage machen zu können. Das Erscheinen des C - reaktiven Proteins im Blut ist eng verbunden mit dem akuten Ereignis einer Entzündung. Es ist ein unspezifischer Hinweis auf eine Entzündung, kommt aber auch bei nicht bakteriellen Störungen vor, die mit einer Gewebedestruktion einhergehen. Es wird oft bei werdenden Müttern in den letzten Monaten der Schwangerschaft gefunden. Aber es wird nicht durch die Plazenta übertragen. Das Protein ist aber signifikant häufiger im Nabelschnurblut von Kindern enthalten, bei deren Müttern ein vorzeitiger Blasensprung stattgefunden hatte (9).

Bei unserer Untersuchung konnte in 102 von 225 Krankengeschichten eine Angabe über den Zeitpunkt des erfolgten Blasensprungs gefunden werden. Danach erfolgte in 80 (78 %) Fällen der Blasensprung vorzeitig. Auch andere Autoren betrachten den vorzeitigen Blasensprung als prädisponierenden Faktor. (27)

Die Erstbesiedlung des Neugeborenen durch Mikroorganismen erfolgt gewöhnlich nach dem mütterlichen Blasensprung. So kommt das Kind während der Geburt in Kontakt mit der Mikroflora. Verzögert sich jedoch die Geburt, können Bakterien zu einer aufsteigenden Infektion führen. (4). Die fetale Infektion kann dann durch Aspiration von infektiösem Fruchtwasser erfolgen (5).

Die Amnionflüssigkeit, die Lysozym und Immunglobuline (19) enthält, schützt normalerweise den Feten. Enthält das Fruchtwasser z.B. Mekonium so bildet es einen ausgezeichneten Nährboden für Bakterien und för-

dert so eine intrauterine Infektion. Das wurde in in vitro Versuchen nachgewiesen (17 , 28).

Bei unserer Untersuchung fand sich bei 147 Krankengeschichten eine Angabe über Fruchtwasserveränderungen. Es war nur in 46 (32 %) Fällen verändert, davon 35 mal mekoniumhaltig und 11 mal blutig. Alle 46 Patienten erkrankten an einer Sepsis. Obwohl in 101 Fällen das Fruchtwasser klar blieb, erkrankten alle Patienten an einer Sepsis oder Meningitis. Auf Grund unseres Vorgehens ließ sich jedoch nicht feststellen, bei wievielen gesunden Kindern eine Fruchtwasserveränderung nachzuweisen ist.

4.5. Geburtsablauf und morphologische Plazentaveränderungen

Geburtsablauf und Plazentaveränderungen scheinen keine so große Rolle für die Disposition zur Sepsis zu spielen. Denn 78 % der Plazenten waren unverändert und 98 Geburten (von 153 Angaben) verliefen normal.

Vorstellbar wäre zum Beispiel eine Infektion bei einer Forcepsgeburt, bei der Keime in die Haut eingebracht werden könnten oder eine Hypoxie während der Geburt, die die unzureichenden Abwehrvorgänge begünstigen könnte.

4.6. Geburtsgewicht

Der Faktor, der am meisten signifikant häufig mit Sepsis vorkommt, ist ein niedriges Geburtsgewicht. Kinder, die mit niedrigem Geburtsgewicht geboren wurden, beka-

men 3 mal häufiger Meningitis als solche mit einem Geburtsgewicht von mehr als 2500 g. (27)

Buetow et al. (6) fanden, daß die kleinsten Kinder (Geburtsgewicht 1000 g - 1500 g) eine fast 2 mal so große Sepsisrate als Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1500 g - 2000 g und eine fast 8 mal so große als Kinder, die zwischen 2000 g und 2500 g wogen, aufwiesen.

Wie aus Abbildung 3 (Seite 19) hervorgeht, lag auch bei unserer Untersuchung das durchschnittliche Geburtsgewicht der an Sepsis erkrankten Kinder deutlich unter dem von gesunden Neugeborenen.

4.7. Weitere Faktoren, die zu einer Sepsis oder Meningitis prädisponieren können

Als weitere Faktoren, die eine Sepsis oder Meningitis begünstigen können, wären die Intensivstation selbst, geographische und soziale Faktoren sowie der unbedachte Gebrauch von Antibiotika aufzuführen.

Die Kinder einer Intensivstation sind besonders Sepsis gefährdet und haben auch eine hohe Rate von Sepsiserkrankungen. Dies ist nicht verwunderlich, da in diesen Zentren eine ausgewählte Gruppe von schwer kranken Kindern liegt. So betrug die Häufigkeit der Sepsis auf einer Intensivstation der Universitätsklinik in Utah von 1970 - 1974 2,5 % (23). Bei uns lag sie von 1975 bis 1977 bei 4,4 % .

Antimikrobielle Substanzen spielen eine große Rolle in der Ökologie einer Säuglingsstation. Ein excessiver Gebrauch dieser Medikamente hilft sensible Bakterienstämme zu vernichten und erlaubt die Vermehrung von resistenten Keimen. So wiesen z.B. Ärzte in Gainesville, Florida, die Veränderung der Empfindlichkeit ihres Bakterienspektrums nach Verwendung verschiedener Sub-

stanzen auf den Stationen nach. So wurde Kanamicin durch Gentamicin ersetzt, um einen Ausbruch einer Epidemie von gramnegativen Bakterien, die Kanamicin resistent waren und die Kanamicin resistente R - Faktoren besaßen, unter Kontrolle zu bringen. Innerhalb eines Monats war die Zahl der Kanamicin resistenten Stämme signifikant zurückgegangen, während eine Resistenz gegenüber Gentamicin zum erstenmal bemerkt wurde. Innerhalb von 15 Monaten waren 25 % der Bakterienstämme, die auf der Station auftraten, Gentamicin resistent (18).

4.8. Chirurgische Fälle mit Neugeborenen-sepsis

Während in der pädiatrischen Literatur viele Arbeiten erschienen sind, fanden sich nur wenige Untersuchungen über postoperative Sepsisfälle bei Kindern. Daschner et al. (8), die in einem Zeitraum von 1969 bis 1971 1900 chirurgische Fälle unserer Klinik beobachteten, fanden 32 Sepsisfälle, vorwiegend bei Früh- und Neugeborenen. Allerdings lassen sich diese Zahlen nicht ganz mit der vorliegenden Untersuchung vergleichen, da in der erwähnten Arbeit auch ältere Kinder berücksichtigt wurden. Die Häufigkeit stimmte mit etwa 1,5 % aller operierten Kinder mit den Angaben von Gluck et al. (22) und Keuth (26) weitgehend überein. Betrachtete man aber die Sepsismorbidität bei Neugeborenen, so lag sie mit 5 % zum Teil höher. Die Mortalität war hoch, 75 % der Kinder verstarben. Nach Angaben von Gluck (20) verstarben 58 % der Neugeborenen, nach Dupont (13) 45 % der Kinder zwischen dem 1. Lebenstag und 2. Lebensjahr. An unserer Klinik verstarben 63 % der Kinder, die auf der Chirurgie an einer Sepsis erkrankt waren, in einem Zeitraum von 1969 bis 1977.

24 der postoperativ verstorbenen Kinder wiesen schwere Mißbildungen auf. Nach Erdmann (15) sterben 67 % der Kinder mit zusätzlichen angeborenen Anomalien.

In unserer Untersuchung wurde eine Häufung der Sepsis am zweiten bis vierten postoperativen Tag festgestellt. Das zeigt das die postoperative Nachsorge z.B. der Verbandswechsel unter besonders sterilen Bedingungen zu erfolgen hat.

4.9. Klinische Symptomatik und Laborbefunde bei Neugeborenen-sepsis und - meningitis

Klinisch manifestiert sich die Sepsis in einer Reihe von unspezifischen Symptomen, die ganz im Gegensatz zur Symptomatik bei älteren Kindern oder Erwachsenen stehen. Während im ersteren Falle oft plötzliches Fieber, Nackensteifigkeit und Leukozytose den Krankheitsbeginn anzeigen, fällt bei Neugeborenen oft nur auf, daß es dem Kind nicht gut geht oder daß es nicht trinken will. In Tabelle 23 sind einige dieser Symptome und ihre Differentialdiagnose aufgeführt. Tabelle 23 (-Seite 74) zeigt wie vielfältig sich einige Sepsissymptome deuten lassen. Andererseits ist bei diesen Symptomen jeweils an eine Sepsis zu denken bis das Gegenteil bewiesen ist.

Tabelle 24 (Seite 75) zeigt nach Remington (27) eine Aufstellung von klinischen Sepsissymptomen, die bei 455 Neugeborenen in 4 medizinischen Zentren gefunden wurden , und im Vergleich dazu die Symptome, die bei unserer Untersuchung gefunden wurden.

Vergleicht man unsere Häufigkeitsangaben der Symptomatik mit denen in Tabelle 24, so fällt als erstes auf, daß bei uns keine Angaben über das Fieber gemacht wurden. Es war nämlich nachträglich nicht genau fest-

Tab. 23 : Differentialdiagnose von klinischen Symptomen, die bei Sepsis aber auch bei nichtinfektiösen Krankheiten vorkommen. (nach Remington 27)

Klinische Zeichen	Nichtinfektiöse Krankheit
Lethargie	Hypoglykämie angeborene ZNS - Mißbildung angeborener Herzfehler
Krampfanfälle	intrakranielle Blutung Hypoglykämie Hypokalzämie Mißbildungen des ZNS
Petechien	Geburtstrauma Blutgruppenunverträglichkeit DIC
respiratorische Apnoe, Zyanose, Tachypnoe, sternale und intercostale Einziehungen, Nasenflügeln,	Atemnotsyndrom Aspirationspneumonie Atelektasen Pneumothorax Pneumomediastinum ZNS - Beteiligung nach Hypoxämie oder Hämorrhagie kongenitale Mißbildungen
Ikterus	Blutgruppenunverträglichkeit extrahepatischer Verschuß Gallenangastresie Antitrypsinmangel Glucuronyltransferasemangel
Hepatomegalie	Blutgruppenunverträglichkeit Galaktosämie Herzfehler
gastrointestinale Brechen, Diarrhoe, Anorexie, gespanntes Abdomen	Hypokaliämie Aeropheagie Stenosen H. Hirschsprung ACS - Syndrom Enterokolitis

Tab. 24 : Klinische Symptome bei bakterieller Sepsis
untersucht an 455 Neugeborenen an 4 medizi-
nischen Zentren (27) im Vergleich zu unse-
rer Untersuchung an 225 Neugeborenen Sepsis und
- meningitisfällen

Klinische Zeichen	Häufigkeit in Prozent
Fieber	51 %
Subnormale Temperaturen	15 %
respiratorische Zeichen	33 %
Apnoe	22 %
Zyanose	24 %
Ikterus	35 %
Hepatomegalie	33 %
Lethargie	25 %
Erbrechen	25 %
gespanntes Abdomen	17 %
Diarrhoe	11 %

Universitätskinderklinik in München

Klinische Zeichen	Häufigkeit in Prozent
respiratorische Zeichen	81 %
Apnoe	23 %
Zyanose	70 %
Hepatomegalie	57 %
gespanntes Abdomen	32 %
Ikterus	20 %
Erbrechen	13 %

zustellen, ob die Kinder Fieber hatten oder ob sie sub-
normale Temperaturen aufwiesen, denn sehr oft wechselte

die Temperatur im gleichen Sinne wie die Inkubatortemperatur. In der Literatur wird Fieber in 50 % der Fälle angegeben (27). Angaben über Hypothermie waren mit 15 % beschrieben (27). Noack (33) berichtet, daß 79 % der Kinder ihres Krankengutes febrile Temperaturen und 21 % subfebrile aufwiesen. Das Fieber bei Sepsis lag nach ihren Angaben zwischen 38°C und 39°C, bei Meningitis zwischen 39°C und 40°C. Laut Krugman (29) hat die Hälfte der Patienten Fieber, wobei die Temperatur zwischen 38°C und 39°C liegt. Manchmal erreicht sie auch 40°C. Bei frühgeborenen Kindern sollen subnormale Temperaturen häufiger als Fieber vorkommen (29).

Wichtige und häufige Zeichen bei einer Sepsis sind die Zeichen von Seiten des Respirationstraktes. Bei uns war es das häufigste Symptom mit 81 % . Ebenfalls häufiger als in anderen Arbeiten kam bei unserer Untersuchung eine Zyanose und eine Hepatomegalie vor. Sehr viel seltener war eine Splenomegalie zu finden. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur.

Sehr häufig finden sich als erste Sepsiszeichen Zeichen des Gastrointestinaltraktes wie Erbrechen, gespanntes Abdomen und Gewichtsabnahme. Oft fällt der Mutter oder der Kinderschwester auf, daß das Kind apathisch im Bett liegt und nicht trinken will.

Ein Ikterus findet sich in ungefähr einem Drittel der Fälle mit Sepsis (27, 38). Wir fanden nur in 20 % der Fälle einen Ikterus. Er kann plötzlich auftreten oder sich langsam entwickeln. Gelegentlich ist der Ikterus der einzige Hinweis auf eine Sepsis (27). Während sich in unserer Untersuchung das Gesamtbilirubin nur in 40 % der Fälle veränderte, nämlich auf über 12 mg % anstieg, war das direkte Bilirubin in 69 % der Fälle über die Norm erhöht.

Zum weiteren Sepsisnachweis kann auch die Hämatologie herangezogen werden. Die Schwierigkeiten das Blutbild richtig zu deuten sind auf Seite 22 schon beschrieben worden. Heute wird im allgemeinen eine Leukopenie oder eine Leukozytose zugleich mit einer Linksverschiebung im Differentialblutbild als infektiionsverdächtig angesehen.

Oft wird auch eine Thrombozytopenie beobachtet. Wir fanden in 58 % der Fälle eine Thrombozytopenie unter 50 000 / mm (Seite 22). Die Verminderung der Thrombozyten erfolgte in den meisten Fällen sturzartig innerhalb von wenigen Stunden. In einer Studie von Corrigan (7) hatten 61 % der betrachteten Kinder eine Thrombozytopenie.

All die oben geschilderten Symptome und die üblichen Labormethoden sind nicht für eine Sepsis spezifisch. Das Bestreben spezifischere Methoden einzuführen, hat zur Bestimmung von Endotoxin im Liquor (14, 39) oder der Gegenstromelektrophorese geführt . Weitere neuere diagnostische Methoden , über die nur einzelne Berichte vorliegen, sind zum Beispiel Orosomucoid - und α_1 -Antitrypsin - Anstieg im Serum (2) sowie Hypophosphatämie bei Neugeborenensepsis (43). Die Ergebnisse einer Untersuchung von Muntean et al. (32) über spezifische Antikörper zur Erkennung bakterieller Infektionen weisen darauf hin, daß mit dieser Technik ein weiterer Beitrag zur Sepsisdiagnostik geleistet worden ist. Die Untersucher bestimmten Antikörper gegen ein polyvalentes Mischantigen von E. coli, Klebsiella, Ps. aeruginosa und Proteus mittels einer Mikromodifikation der indirekten Hämagglutination nach Neter bei 172 unausgewählten Neugeborenen. 120 davon - bei denen sich kein Hinweis auf eine Infektion finden ließ - diente als Kontrollgruppe. Bei 6 von 8 Kindern mit gesicherter Coli-

sepsis fanden sich signifikante Titeranstiege. Pathologische Titer fanden sich auch bei 4 Kindern mit Klebsiellen - und Ps. aeruginosasepsis. Bei weiteren 12 Neugeborenen, bei denen kein Keimnachweis aus Blut oder Liquor gelang, aber eine Sepsis wahrscheinlich war, fanden sich ebenfalls 8 erhöhte Antikörpertiter. Selbst bei 2 von 3 Neugeborenen mit vorzeitigem Blasensprung, die in der Folge eine gesicherte E. coli Sepsis entwickelten, waren die Antikörpertiter gegen E. coli bereits am ersten Lebenstag erhöht.

Zur schnellen Diagnose einer intrauterin erworbenen Infektion schlägt Scanlon (40) die Untersuchung eines Ohrenabstrichs vor. Er nahm zwei Abstriche, sandte einen ins Labor zur Kultur und färbte den anderen mit einer Gramfärbung und untersuchte ihn sofort. Er berichtet von zwei Gruppen. Einer, die an Sepsis erkrankt war, und einer zweiten, die nicht infektiös war. Er fand drei oder mehr polymorphkernige Leukozyten bei den infizierten Kindern, während bei den nichtinfektiösen keine nachgewiesen werden konnten. Der Unterschied zwischen der erkrankten Gruppe und der nicht erkrankten war signifikant, so daß 3 oder mehr polymorphkernige Leukozyten im Ausstrich eines Ohrenabstriches die Diagnose einer Infektion in utero unterstützen. Aus der Tatsache, daß auch 30 % der nichtinfizierten Gruppe positive Ohrenabstriche aufwies, schloß Scanlon, daß positive Ohrenabstriche weniger spezifisch sind als Zellen, die gefunden werden. Er glaubt, daß das Fehlen von polymorphkernigen Leukozyten im fixierten Ohrenabstrichpräparat eine intrauterine Infektion ausschließen. In unserer Untersuchung wurden die Ohrenabstriche nur in der Kultur auf Bakterien hin untersucht. In 76 % der Sepsisfälle fand sich ein positiver Ohrenabstrich. Aber bei 548 positiven Ohrenabstrichen hatten nur 7 % auch eine Sepsis.

1976 und 1977 wurden 484 Ohrenabstriche von beiden Ohren abgenommen, von denen 318 (66 %) positiv waren.

Bei den 35 Sepsisfällen in diesen Jahren wurde nur 18 mal (51 %) auch ein Ohrenabstrich untersucht. 2 mal (6 %) blieb er steril. 16 mal (46 %) konnten Bakterien nachgewiesen werden, davon 7 mal (44 %) der gleiche Erreger wie im Blut.

Andererseits hatten von 318 Kindern mit positiven Abstrichen nur 35 (11 %) zugleich eine Sepsis.

Dies Ergebnis verglichen mit dem auf Seite 63 zeigt, daß auch Ohrenabstriche aus beiden Gehörgängen keine größere Treffsicherheit bei der Diagnostik der Sepsis gewähren als Abstriche, die nur von einem Ohr genommen wurden.

Für die Diagnose der Sepsis ist also ein positiver Ohrenabstrich - sei er nur von einem oder auch von beiden Ohren abgenommen - nicht relevant. Das Ergebnis von Scanlon deutet eher darauf hin, daß man eher die polymorphkernigen Leukozyten eines Gram gefärbten Ohrenabstrichs zählen sollte um die Diagnose intrauterin erworbene Sepsis stellen zu können.

4.10. Bakteriologische Befunde

Die Diagnose Sepsis stützt sich zu einem gewichtigen Teil auf den Nachweis eines Erregers im Blut. Natürlich muß die Bakteriämie - die positive Blutkultur ohne jegliche Symptomatik - von der Sepsis abgegrenzt werden.

In unserer Untersuchung fanden sich doppelt so viele gramnegative Erreger als grampositive. Auch in anderen Untersuchungen wurden mehr gramnegative Keime als früher festgestellt. Eine Arbeit von Wilson und Eichen-

wald (45) schildert die Verhältnisse in Amerika. So war 1940 der dominante Keim, der eine Sepsis verursachte, der β -hämolytische Streptococcus der Gruppe A. Übereinstimmend mit dem steigenden Verbrauch von Penicillin und den Sulfonamiden begannen Infektionen mit α -hämolsierenden Streptokokken der Gruppe A abzunehmen und Staphylococcus aureus übernahm die dominierende Rolle. Auch Diekmann (10) gibt als häufigsten Erreger in den Jahren 1963 - 1967 S. aureus an. In Amerika sowie auch hier verschob sich dann das Verhältnis grampositive / gramnegative Erreger zugunsten der gramnegativen Erreger. Für Wilson (45) blieb der Grund für diesen Wandel trotz iatrogener Eingriffe nicht völlig erklärbar. Nun scheinen in Amerika die Enterobakterien abzunehmen und die Streptokokken der Gruppe B zuzunehmen (45). Bei Diekmann (10) bleiben die gramnegativen Keime vorherrschend. Ebenso wie bei uns waren die häufigsten Keime E. coli und Ps. aeruginosa. Bei Meningitis stellten ebenfalls E. coli und Ps. aeruginosa die meisten Vertreter. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Steinhoff und Ströder (42) .

An unserer Klinik hat sich ein bestimmtes Bakterienspektrum ausgebildet. Dabei hatte E. coli den größten Anteil 1969 bis 1970 .1971 bis 1974 änderte sich das zugunsten von Ps. aeruginosa und Klebsiella. Ursache hierfür war der Ausbruch einer Epidemie von resistenten R - Faktoren tragenden Sepsiserreger. Dieser neue R - Faktor war durch Selektionsdruck entstanden. Als Ursache wurde eine partielle Resistenz gegenüber Gentamicin und Tobramicin angenommen, die nicht im Plättchentest erschienen war. Nach dieser Epidemie stellte sich das ursprüngliche Erregerspektrum wieder ein . 1976 und 1977 traten zum erstenmal Streptokokken der Gruppe B als Sepsiserreger bei Neugeborenen auf.

Was die Sterblichkeit an den einzelnen Keimen betrifft,

so muß man feststellen, daß *Ps. aeruginosa* und *Serratia* die zweithöchste Sterblichkeitsrate mit 56 % aufwiesen. Bei Gluck (20) verstarben 73 % und bei Diekmann (10) 83 % an einer *Ps. aeruginosasepsis*. Die höchste Letalität zeigte sich bei den Candidainfektionen. Von den erkrankten Kindern starben alle, da die Pilze zu spät gefunden wurden. Die Initialtherapie war nutzlos, da sie mit Antibiotika begonnen wurde, die nicht auf Pilze wirken. An dritter Stelle rangiert *Klebsiella* mit 52 % . Bei *E. coli* betrug die Letalität 47 % . Diekmann (10) gibt sie mit 18 % sehr viel niedriger an. Von den grampositiven Erregern steht mit 40 % Letalität der *B - Streptococcus* an erster Stelle. Bei den anderen Erregern, die häufiger vorkamen, lag die Sterblichkeitsquote bei 23 % (*S. epidermidis*), 25 % (*Enterobacter cloacae*), 33 % (*S. aureus*), 36 % (Streptokokken nicht differenzierbar) und 17 % (Streptokokken der Gruppe D). In dieser Betrachtung der Letalität sind nicht berücksichtigt die Mischinfektion, Erregerwechsel und eine Trennung zwischen Früh - und Neugeborenen.

4.11. Therapie

Die diskreten klinischen Zeichen einer Sepsis, der dann plötzlich stürmische Verlauf und die immer noch hohe Sterblichkeitsrate verlangen eine sofortige Therapie bei der die Nebenwirkungen der Medikamente etwas in den Hintergrund treten. Die Wahl der Therapie hängt ab von der Kenntnis des zu erwartenden Erregers, von seiner Resistenz und von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels. Somit ist auch schon klar, daß es kein absolut festes und gültiges Therapie-schema gibt. Nach Remington (27) sollten Kinder, die in den ersten Tagen an Sepsis erkranken, mit Chemotherapeutika behandelt werden, die die grampositiven Bak-

terien und die gramnegativen Enterobakterien erfassen. Bei Kindern, die nach vier Tagen erkranken, sollte die Therapie Medikamente beinhalten, die besonders *S. aureus*, Hospitalkeime, *Ps. aeruginosa* und *Serratia* erfassen. Als Mittel der Wahl schlägt er für grampositive Erreger Penicillin vor. Sollte eine Staphylokokkeninfektion vorliegen, soll ein penicillinaseresistentes Penicillin gewählt werden, zum Beispiel Oxacillin. Für sonstige grampositive Keime verwendet man Penicillin G oder Ampicillin, wobei Ampicillin in vitro eine größere Wirksamkeit gegenüber einigen gramnegativen Erregern wie z.B. *E.coli* haben soll. Erwartet man gramnegative Keime, verwendet man Aminoglykoside. Kennt man den Erreger nicht, so beginnt man am besten mit einer Kombination von Penicillinen und Aminoglykosiden (29). Nach Belohradsky und Marget (2) beginnt die Therapie mit einer Kombination aus Aminoglykosiden und Cephalosporinen (Tabelle 25, Seite 83). Nach oben geschilderten Kriterien wurde auch bei uns behandelt.

Tabelle 25 schildert den Stand der Therapie 1978. Da an der Klinik *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *S.aureus* und Streptokokken der verschiedenen Gruppen am häufigsten vorkommen, wurden Aminoglykoside mit Cephalosporinen und Penicillinen kombiniert. War bei der Therapie der Erreger gegen eins von zwei verwendeten Chemotherapeutika resistent, so überlebten nur 39 % der Erkrankten. Waren beide Antibiotika wirksam, so überlebten 69 % . Bei 14 Patienten konnte nachträglich festgestellt werden, daß der gefundene Keim gegen die begonnene Therapie resistent war. Trotzdem überlebten 57 % . Die Erklärung hierfür muß wohl in der Therapieänderung nach erfolgter testung gesehen werden.

Ein deutliche besseres Ergebnis in der Therapie wurde dann erzielt, wenn die initiale Blidtherapie den Resistenzverhältnissen des gefundenen Erregers angepaßt

Tab. 25 : Chemotherapieplan zur Primärbehandlung der
Neugeborenensepsis (ohne Meningitis) bei un-
bekanntem Erreger (nach Belohradsky und Marget)
Stand Januar 1978

Bedingungen	Chemotherapie	Dosierung	Nebenwirkungen
Primärbehandlung Aminoglykosid			
	Gentamicin	5 - 7mg/kg/Tag i.m., i.v. 2 Dosen/Tag	nephro- und ototoxisch besonders in Kombination
oder :	Sisomicin	5 mg/kg/Tag i.m., i.v. 2 Dosen/Tag	mit Cephalo- sporinen
oder :	Tobramicin	5 - 7mg/kg/Tag i.m., i.v. 2 Dosen/Tag	
oder :	Amikacin	(12) - 15mg/kg/Tag i.m., i.v. initial 1 Tagesdosis dann 2 Dosen/Tag	
immer kombiniert mit Cephalosporinen			
	z.B. Cefamandol	100 mg/kg/Tag	(Allergie)
	z.B. Cefuroxim	i.m., i.v.	positiver
	z.B. Cefoxitin	(2) - 3 Do- sen/Tag	Coombstest

Tabelle 25 Fortsetzung

zusätzlich zur Primärbehandlung

a) wenn Meningitis nicht auszuschließen war :

Chloramphenicol	NG in den ersten 14 Lebenstagen : 25 mg/kg/Tag, i.v. Gray-Syndrom 1 Gabe pro Tag hämatotoxisch (bei FG und Ikte- rus prolongatus über die ersten 14 Lebenstage hinaus später : 50mg/kg/Tag i.v., 1 Gabe/Tag
-----------------	---

b) wenn Streptokokken - B - Infektion nicht auszuschließen war :

Penicillin G	500 000 E/Tag, i.v. 4 Kurzinfusionen/Tag
--------------	--

und speziell auf ein auf diesen Erreger wirksames Medikament umgestellt wurde . Wegen Resistenzentwicklung wurden die Kombinationen öfter umgestellt.

Als sehr wirkungsvoll erwies sich 1977 die Kombination Aminoglykosid (Amikacin) + Cephalosporin (Cefamandol) + Penicillin (Penicillin G). Unter dieser Kombinations-therapie verstarb kein Kind.

Als zusätzliche Therapiemöglichkeit scheint sich eine Austauschtransfusion anzubieten. Kontrollierte Studien (3) scheinen den positiven Effekt zu beweisen. Folgende therapeutische Einflüsse sind denkbar : Dilution bakterieller Endotoxine, Übertragung spezifischer Antikörper, Gabe von Gerinnungsfaktoren, Verbesserung der Hämodynamik bei disseminierter intravasaler Gerinnung (2).

Einen positiven Effekt konnten auch wir feststellen. In dem beobachteten Zeitraum überlebten von 38 ausgetauschten Kindern 24 (63 %),

Was die Therapie der gesicherten Meningitis angeht, so erfolgt die Therapie mit Aminoglykosid kombiniert mit Chloramphenicol und Ampicillin. Zusätzlich wird Gentamicin intrathekal gegeben. (alle 2 Tage bis der Liquor steril ist). Je nach bakteriologischem Befund wird der Behandlungsplan geändert. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 3 - 4 Wochen. Zur Therapieabsicherung sind Lumbalpunktionen 2 mal in der Woche angezeigt (2). Bei Neugeborenenensepsis und nicht ausgeschlossener Meningitis erfolgt die Therapie wie die der Sepsis kombiniert mit Chloramphenicol (2).

Während von 18 intrathekal behandelten Patienten 12 überlebten, überlebten von 16 nicht so behandelten nur 6. Diese Feststellung unterscheidet sich von einer Studie von Mc Cracken über die Remington (27) berichtet. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit von parenteraler Gentamicinbehandlung allein verglichen mit der Behand-

lung von Gentamicin und zusätzlicher intrathekaler Gabe von Gentamicin. Er konnte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate feststellen.

Die sonstige Therapie der Neugeborenenmeningitis entspricht der einer Neugeborenensepsis.

5. Zusammenfassung

In unserer Untersuchung wurden 225 Fälle von Neugeborenensepsis und Neugeborenenmeningitis mit positivem Erregernachweis untersucht. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf die Jahre 1969 bis 1977. Bei den Patienten handelt es sich um 73 chirurgische und 152 internistische Fälle. Die Mortalität lag in der Kinderchirurgie bei 63 % und auf der internistischen Station bei 47 %. Die Gesamtmortalität während des Untersuchungszeitraums lag bei 52 %. 43 % der betroffenen Kinder waren Mädchen und 57 % Knaben. Mehr als 60 % der erkrankten Kinder wiesen ein zu niedriges Geburtsgewicht auf.

Von 1975 bis 1977 wurden auf der internen Intensivpflegestation 841 Neugeborene behandelt. Bei 37 Kindern (4 %) wurde eine Sepsis festgestellt. Von den 37 Kindern verstarben 14 (38 %).

In 33 % der Fälle lag bei Sepsis auch zugleich eine Meningitis vor. Bei 3 % wurde eine Meningitis ohne Sepsis beobachtet. Die Symptomatik bei der Neugeborenensepsis ist uncharakteristisch und vieldeutig und unterscheidet sich wenig von der der Neugeborenenmeningitis.

In der Vorgeschichte ist besonders der Zeitpunkt des Blasensprungs wichtig. Bei 80 % der an Sepsis erkrankten Kinder war der mütterliche Blasensprung vorzeitig erfolgt.

Kulturen von Ohrenabstrichen haben keinen großen diagnostischen Aussagewert. Von 548 Kindern mit positivem Ohrenabstrich entwickelten nur 7 % eine Sepsis. Ab 1975

wurden Abstriche aus beiden Gehörgängen abgenommen in der Vorstellung, daß ein Abstrich aus beiden Gehörgängen mit dem gleichen Erreger eine größere Treffsicherheit in der Diagnose bedeuten würde. Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden, da nur 11 % der Kinder mit positivem Ohrenabstrich aus beiden Gehörgängen eine Sepsis entwickelten.

An der Klinik hat sich ein festes Erregerspektrum ausgebildet, so daß man bei einer Sepsis mit bestimmten Erregern rechnen kann. Als die häufigsten Keime wurden *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella* und *S. aureus* isoliert. Selten war *Candida albicans* der Sepsiserreger. Die Kinder, die daran erkrankten starben alle. Von den Bakterien wiesen *Serratia* und *Ps. aeruginosa* die größte Sterblichkeitsrate auf.

Die folgenden vier Antibiotikakombinationen wurden in unserer Untersuchung am häufigsten gefunden :

Gentamicin 5 mg/kg/d + Carbenicillin 300 mg/kg/d

Gentamicin 5 mg/kg/d + Cephalotin 100 - 200 mg/kg/d

Tobramicin 5 mg/kg/d + Cephalotin 100 - 200 mg/kg/d

Colistin 150 - 200 000 E/d + verschiedene Cephalosporine

Bei 54 Kindern war nur ein Antibiotikum einer Kombination wirksam. Die Mortalität lag bei 61 % . Wenn der Keim gegenüber beiden Chemotherapeutika empfindlich war, lag die Mortalität bei nur 31 % . Diese Unterschiede zeigen, daß eine effektive Kombination nötig ist. Wurde die Chemotherapie dem Resistenztest angepaßt, konnten 64 % der Kinder überleben. Wenn die Primärtherapie unverändert weitergeführt wurde, blieben nur 34 % am Leben. Das Ergebnis zeigt auch, daß eine vorübergehende " Monotherapie " (nur ein Antibiotikum einer Kombination wirksam) der Prognose unserer Patienten nicht schadete, wenn die Therapie dem Resistenztest rechtzeitig angepaßt wurde.

Eine partielle Resistenz gegenüber Gentamicin und Tobramicin, die nicht im Plättchentest erkennbar war und erst durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) nachgewiesen worden war, verursachte 1972 und 1973 eine Epidemie von resistenten R - Faktoren tragenden Sepsiserregern. Deshalb

sollte neben dem manchmal nicht ausreichenden Plättchen-test auch eine Resistenzbestimmung mit der MHK gemacht werden, wenn es sich um derartig schwere Erkrankungen handelt, bei denen man an die Grenzen der Therapiemöglichkeiten stößt.

Die Prognose der Sepsis und Meningitis bleibt ernst, auch wenn die Letalität mit Hilfe einer ausreichenden Therapie an unserer Klinik von 74% auf 38 % in den letzten Jahren gesenkt werden konnte.

LITERATUR

1. Bell, W.e., Mc Cormick, W.F.: I. Bacterial Meningitis: General Concepts and Management
II. Neonatal Meningitis in : Major Problems in Clinical Pediatrics, Bd. XII: Neurologic Infections in Children hrsg. von A. J. Schaffer,
M. Markowitz. Saunders, Philadelphia 1975 (3 - 42)
2. Belohradsky, B.H. und Marget, W.: Neugeborenen-Infektionen. In : Pädiatrie in Praxis und Klinik.
Hrsg.: Bachmann et al. Fischer Verlag, Stuttgart
Thieme Verlag, Stuttgart 1978, Band I : 1.136 - 1.151
3. Belohradsky, B.H., Muntean, W., Riegel, K. und Marget, W. : Austauschtransfusion bei Neugeborenen-Sepsis. Retrospektive Studie über 8 Jahre; infektiologische und immunologische Überlegungen.
Mschr. Kinderheilk. 125 : 590, 1977
4. Benirschke, K. : Routes and types of infection in the fetus and newborn. Amer. J. Dis. Child. 99 :
714, 1960
5. Blanc, W.A. : Pathways of fetal and early neonatal infection. J. Pediat. 59 : 473, 1961
6. Buetow, R.J., Klein, S.W. and Lane, R.B. : Septicemia in premature infants. Amer. J. Dis. Child.
110 : 29, 1965

7. Corrigan, J.J. : Thrombocytopenia : A laboratory sign of septicemia in infants and children.
J. Pediat. 85 : 219, 1974
8. Daschner, F., Belohradsky, B.H., Gutjahr, A., Engert, J., Marget, W. : Sepsis in der Kinderchirurgie. Münch. med. Wschr. 116 : 1225, 1974
9. Davies, P. A. : Bacterial infection in the fetus and newborn. Arch. Dis. Child. 46 : 1, 1971
10. Diekmann, L., Kotzur, J. : Sepsis im Neugeborenen - und Säuglingsalter. Klin. Pädiat. 188 : 135, 1976
11. Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage 1969
12. Duma, R.J., Warner, J.F., and Dalton, H.P. : Septicemia from intravenous infusions. New Engl. J. Med. 284 : 257, 1971
13. Dupont, H.L., Spink, W.W. : Infections due to gram-negative organisms : An analysis of 880 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958 - 1966 Medicine 48 : 307, 1969
14. Dyson, D. and Cassady, G. : Use of Limulus lysate for detecting gram-negative neonatal meningitis. Pediatrics 58 : 105, 1976

15. Erdmann, G.: Die septischen Infektionen der Neugeborenen. Münch. med. Wschr. 110 : 1109, 1968
16. Ewerbeck, H. : Zur Klinik und Ätiologie der Sepsis beim Kind. Wschr. Kinderheilk. 122 : 450, 1974
17. Florman, A.L. and Teubner, D. : Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. J. Pediat. 74 : 111, 1969
18. Franco, J.A., Eitzman, D.V. and Baer, H. : Antibiotic usage and microbial resistance in an intensive care nursery. Amer. J. Dis. Child. 126 : 318, 1973
19. Galash, R.P., and Snyder, I. S.: Antimicrobial factors in amniotic fluid. Amer. J. Obst. Gyn. 106 : 59, 1970
20. Gluck, L., Wood, H.F., Fousek, M.D. : Septicemia of the newborn. Pediat. Clin. N. Amer. 13 : 1131, 1966
21. Gotoff, S.P. and Behrman, R.E. : Neonatal septicemia J. Pediat. 76 : 142, 1970
22. Haider, S.A. : Serum Ig M in diagnosis of infection in the newborn. Arch. Dis. Child. 47 : 382, 1972

23. Hemming, V.G., Britt, M.R., Overall, J.D., Jr.
and Epstein, B. et al. : Infections in a newborn
intensive care unit. *Pediatr. Res.* 9 : 297, 1975
24. Hitzig, W.H. : Septische Erkrankungen bei Abwehr-
störungen des Kindes. *Mschr. Kinderheilk.* 122 :
462, 1974
25. Hunt, E.P., Moore, R.R. : Statistical series No 50
U.S. Dept. Health Education and Welfare Soc. Se-
curity Adm., Childrens Bureau, 1958
26. Keuth, U. : Zur Neugeborenenensepsis. *Z. Kinder-
heilk.* 101 : 278, 1967
27. Klein, J.O., M.D., and Marcy, S.M., M.D., : Bac-
terial infections. in : Infectious diseases of the
fetus and newborn infant. hrsg. Remington, J.S.,
M.D., and Klein, J.O., M.D., W.B. Saunders Com-
pany : 747, 1976
28. Kitzmiller, J.L., Highby, S. and Lukas, W.E. :
Retarded growth of *E. coli* in amniotic fluid.
Obst. Gyn. 41 : 38, 1973
29. Krugman, S., Ward, R., Katz, S.L. : Sepsis in the
newborn in : Infectious diseases of children
Kap. 16, The C.V. Mosby Company, Saint Louis 1977

30. Mc Cracken, G.H., Jr. : Evaluation of intrathecal therapy for meningitis due to gramnegative enteric bacteria, abstracted. *Pediatr. Res.* 9 : 342, 1975
31. Miller, M.E. : The immunodeficiencies of immaturity. In : *Immunologic disorders in infants and children*, hrsg. R E. Stiehn, V.A. Fulginiti, Saunders, Philadelphia : 168, 1973
32. Muntean, W., Belohradsky, B.H., Riegel, K., Marget, W. : Erkennung bakterieller Infektionen durch spezifische Antikörpertiter - Bestimmung in der Neugeborenenperiode. *Mschr. Kinderheilk.* 126 : 27, 1978
33. Noack, S. : Eine Studie der schweren Neugeboreneninfektionen (Sepsis und Meningitis) an der Universitätskinderklinik Tübingen von 1955 - 1967
Inaugural Dissertation Tübingen 1969
34. Nyhan, W.L., and Fousek, M.D. : Septicemia of the newborn. *Pediatrics* 22 : 268, 1958
35. Overall, J.C., Jr., M.D. : Neonatal bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 76 : 499, 1970
36. Rhodes, K., Markham, R.L., Maxwell, P.M. and Monk - Jones, M.E. : Immunoglobulins and the X - chromosome. *British Medical Journal* 3 : 439, 1969

37. Riegel, K., Hohenauer, L., Lemburg, P. und von Loewenich, V. : Intensivmedizin für Neugeborene Mschr. Kinderheilk. 127 : 1, 1979
38. Rooney, J.C., Hills, D.J., and Danks, D.M.:
Jaundice associated with the bacterial infection in the newborn. Amer. J. Dis. Child. 122 : 39, 1971
39. Ross, S., Rodriquenz, W. Cantroni, G., Korengold, G., Watson, S., Khan, W. : Limulus lysate test for gram-negative bacterial meningitis. J. Amer. med. Ass. 233 : 1366, 1975
40. Scanlon, J. : The early detection of neonatal sepsis by examination of liquid obtained from the external ear canal. J. Pediatr. 79 : 247, 1971
41. Stamm, W.E., Colella, J.J., Anderson, R.L., Dixon, R.E. : Indwelling arterial catheters as a source of nosocomial bacteremia. New Engl. J. Med. 292 : 1099, 1975
42. Steinhoff, M., Ströder, J. : Die Meningitis im Kindesalter, neuere Gesichtspunkte. Mschr. Kinderheilk. 122 : 384, 1974
43. Urbanek, R., Witt, J., Karitzky, D. : Hypophosphatämie als Frühzeichen der Sepsis im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 123 : 593, 1975

44. Washburn, T.C., Medearis, D.N., Jr., and Childs, B. :
Sex differences in susceptibility to infections.
Pediatrics 35 : 57, 1965
45. Wilson, H.D., and Eichenwald, H.F. : Sepsis neo-
natorum. Pediat. Clin. N. Amer. 21 : 3, 1974
46. Zünd, P., and Lebek, G. : Classification of fi^r R
factors from Enterobacteriaceae isolated from
clinical material in : Current Chemotherapy,
American Society for Microbiology, hrsg. Siegen-
thaler, W., and Lüthy, R., Washington 1978 : 451

Herrn Prof. Dr. W. Marget bin ich für die Überlassung des
Themas und Ermöglichung meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. B.H. Belohradsky danke ich sehr herzlich für die
jederzeit freundliche und außergewöhnlich bereitwillige
Unterstützung und die anregenden Vorschläge im Rahmen mei-
ner Arbeit.

Lebenslauf

Geboren: Am 21.12.1952 in Hermannstadt (Rumänien)

Eltern: Ernst Weindel - Autotechniker jetzt: Rentner

Olga Weindel

geb. Schlögel - Hausfrau

Familienstand: verheiratet

Ausbildungsweg:

1959 1. Klasse Volksschule in Hermannstadt

1960/61 2. Klasse Volksschule in Kufstein / Tirol

1961 -1963 Volksschule in München

1963 -1972 Gymnasium in München (Rupprecht-Gymn.)

1972 - SS 1974 Theologiestudium in München

1974 -1980 Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians- Univer-
sität, München mit Staatsexamensabschluß



